

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

437

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice-William GADRAT

Né à Saint-Memmie (Marne), le 4 juin 1892
Ancien Externe des Hôpitaux

LE

TRAITEMENT DE LA GRIPPE

PAR LES

FÈRMENTS MÉTALLIQUES

Président : M. ALBERT ROBIN, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

437

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Maurice-William GADRAT

Né à Saint-Memmie (Marne), le 4 juin 1892
Ancien Externe des Hôpitaux

LE

TRAITEMENT DE LA GRIPPE

PAR LES

FERMENTS MÉTALLIQUES



Président : M. ALBERT ROBIN, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^o, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale.	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	P. CARNOT
Hygiène.	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses.	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale.	QUENU
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	A. BROCA
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique.	P. SEBILLEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABRE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE HENRI

(Mort pour la France)

A MA MÈRE

*En témoignage d'affection
et de reconnaissance.*

A MON FRÈRE PAUL

A MA FAMILLE

AU COMMANDANT A. GRASSET

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DES HÔPITAUX DE PARIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur ALBERT ROBIN

Professeur de Clinique thérapeutique

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Grand officier de la Légion d'honneur

*Hommage de notre reconnais-
sance et de notre respectueux
dévouement.*

LE

TRAITEMENT DE LA GRIPPE

PAR LES

FERMENTS MÉTALLIQUES

INTRODUCTION

La pandémie de grippe de 1918-1919 a permis de faire de nouvelles constatations sur cette maladie infectieuse, sur sa pathogénie, ses symptômes, sa thérapeutique.

En ce qui concerne son traitement, on a essayé de lui appliquer les nouvelles méthodes dont s'est enrichie la thérapeutique des maladies infectieuses depuis la dernière pandémie de 1889-1890.

Des tentatives ont été faites pour réaliser la plus parfaite de ces méthodes, la prophylaxie spécifique, par des vaccins et des sérums ; cependant, à l'heure actuelle, on peut dire, que contre la grippe elle-même, dont l'agent causal est tout au plus soupçonné rien n'a encore été trouvé.

Ce qui a été annoncé ne s'adresse qu'à des germes d'infection secondaire, streptocoque et pneumocoque ; encore, la variabilité des races de ces microbes

et la difficulté de préparer les sérums polyvalents, expliquent la variabilité des résultats obtenus dans la prophylaxie et le traitement des complications que ces germes occasionnent.

En attendant que la médication spécifique de la grippe soit réalisée, on a recommandé, dans le traitement de cette maladie, l'emploi d'un grand nombre de médicaments : parmi ceux-ci, la quinine serait plutôt antiseptique que directement antipyrétique ; l'huile camphrée, la digitale, l'adrénaline, sont les médicaments symptomatiques les plus souvent indiqués, parce que le système nerveux, le cœur, les capsules surrénales sont très fréquemment touchés par la toxi-infection grippale.

Depuis ces dernières années on a préconisé comme traitement de base de la grippe des injections de substances très diverses : peptone, sérum sucré, plasma sanguin, lait, urotropine, protéines microbiennes, néosalvarsan. Des observations ont été publiées qui montrent l'influence de ces différentes méthodes sur la grippe et ses complications dont elles semblent hâter l'évolution et favoriser la marche normale.

Nous avons vu obtenir des résultats semblables et au moins aussi constants, dans le service du professeur A. Robin, à l'hôpital Beaujon, où nous avons observé cet hiver le traitement de nombreux cas de grippe par les injections de ferments métalliques (hydrosol d'argent).

Dans cette thèse nous nous proposons de montrer l'action des ferments métalliques sur l'évolution de la grippe et de ses complications, et de décrire l'emploi que l'on peut faire de ces agents thérapeutiques dans le traitement de cette maladie.

Cependant, avant de rapporter les observations des malades que nous avons suivis, nous rappellerons les travaux qui permettent de comprendre l'action des métaux colloïdaux.

CHAPITRE PREMIER

DU MÉCANISME DE L'ACTION DES FERMENTS MÉTALLIQUES SUR L'ÉVOLUTION DES MALADIES INFECTIEUSES

Le professeur A. Robin (1, 2, 3, 4, 5), ses collaborateurs G. Bardet (1, 2,) P. E. Weil (3), et son élève de Laire (6), ont établi que les ferments métalliques stimulent les réactions leucocytaires et renforcent ainsi les facultés naturelles de défense de l'organisme. Il ont démontré que l'influence exercée par les ferments métalliques sur l'évolution de certaines maladies infectieuses est due à la leucolyse que ces agents thérapeutiques produisent dans le sang des sujets auxquels ils sont injectés. L'opinion de ces auteurs repose sur la constatation qu'ils ont faite d'une relation entre la diminution des leucocytes dans le sang après les injections de ferments métalliques et l'augmentation parallèle du taux de l'acide urique dans l'urine.

Horbaczswsky (7) avait déjà constaté cette relation entre les décharges d'acide urique et la diminution des leucocytes dans le sang ; mais il fait dériver l'acide urique des nucléines mises en liberté et dédoublées dans l'organisme à la suite de la destruction leucocytaire. Le professeur A. Robin et G. Bar-

det convenant d'ailleurs que la leucolyse et la formation de l'acide urique affectent des rapports de dépendance, attribuent la production de cette substance, après les injections de ferments métalliques aux ferments des leucocytes que la leucolyse met en liberté. Ces ferments agiraient comme hydratants oxydo-réducteurs. Ils pourraient, selon un mécanisme indiqué par A. Gautier (8), opérer la dislocation de la matière albuminoïde sans l'intervention de l'oxygène de la respiration et aboutir à la formation de l'acide urique et de l'urée.

De fait, au moment où le taux de ces substances s'élève dans l'urine, à la suite de leucolyse provoquée par les ferments métalliques, on ne constate pas que les actes de la respiration subissent une augmentation. Il est bien établi d'autre part que les leucocytes contiennent des ferments capables d'accomplir la formation de l'acide urique et de l'urée. Ces ferments ont été étudiés par Portier (9), Muller et Jochmann (10, 11), N. Fiessinger (12, 13, 14, 15, 16), P.-L. Marie (12, 13) et Mlle Roudowka (14, 15, 16). Ils ont été mis en évidence dans les granulations des polynucléaires, des myélocytes et d'une façon générale dans tous les éléments de la série médullaire. Ils comprennent des oxydases directes et indirectes (peroxydases) qui ont des propriétés à la fois oxydantes et réductrices ; des protéases, véritables ferments protéolytiques, analogues à la trypsine, qui comme elle, peuvent hydrater la molécule albuminoïdique et la transformer en toute une série de polypeptides dont les produits aboutissants sont les acides aminés. Ces diastases hydratantes, selon la conception de A. Gautier, peuvent même être indirectement oxydo-réductrices.

Ainsi les ferments leucocytaires mis en liberté par la leucolyse rendent compte de l'accroissement des actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction qui s'observent après les injections de ferments métalliques. L'accroissement de ces phénomènes n'est donc pas fatalement l'expression du pouvoir catalytique que les ferments métalliques manifestent *in vitro*.

Considérant par ailleurs l'importance des variations leucocytaires dans la défense de l'organisme contre les infections et les intoxications le professeur A. Robin (17) a pensé « qu'une partie des effets produits par les ferments métalliques provient de l'action de ceux-ci sur les leucocytes ». Ainsi les ferments leucocytaires ne se borneraient pas seulement à opérer la transformation des déchets cellulaires accumulés dans l'organisme infecté mais encore ils pourraient neutraliser les toxines microbiennes et accomplir la destruction des microbes. Il n'est pas douteux en effet que les ferments des leucocytes aient une action anti-infectueuse. Mme Sieber a montré les propriétés antitoxiniques des oxydases par ses expériences sur les toxines diphtérique et tétanique. De plus, il est admis depuis les recherches faites sur l'immunité que ce sont les leucocytes qui interviennent dans la défense de l'organisme et qu'ils interviennent non seulement par leur pouvoir phagocytaire mais encore par les ferments et les anticorps qu'ils mettent en liberté : alexine, agglutinines, lysines, précipitines, antitoxines, opsonines.

Les leucocytes sont bien des agents de la défense de l'organisme. Dans les maladies infectieuses, leur action est surtout appréciable au moment où se produit la crise défervescence et où l'on voit les phénomènes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction s'ac-

croître dans des proportions considérables. Si dans les infections aiguës l'activité des ferments métalliques se manifeste aussi par une augmentation des actes d'hydratation oxydo-réductrice et par la brusque terminaison de la maladie, c'est parce qu'ils agissent sur les leucocytes et qu'ils possèdent la propriété de mettre en train les réactions naturelles de la défense organique.

J.-J. Manoukhine, N. Fiessinger et Krolunitsky (18) ont étudié l'action des ferments métalliques chez les pneumoniques. Ils ont pu affirmer que les ferments métalliques produisent bien une leucolyse des globules blancs. Ils ont montré que sous leur influence de petites quantités de leucocytolysines apparaissent dans le sang, que le nombre des polynucléaires diminue d'abord et augmente ensuite. Ils ont conclu que les ferments métalliques stimulent soit les organes leucocytopoïétiques soit leucocytolytiques et qu'ils précipitent la crise de défervescence parce qu'ils remplissent les deux conditions nécessaires pour la termination favorable des maladies infectieuses « d'une part, l'accumulation d'une grande quantité de leucocytes chargés de différents ferments et d'autre part, la leucolyse de ses globules blancs ».

Il résulte de toutes ces recherches que les ferments métalliques agissent indirectement sur les maladies infectieuses. Ils ne font que déclencher contre elles une action fermentative brutale leucocytaire. Ils sont donc les « metteurs en train » des réactions naturelles de défense de l'organisme. Le ferment leucocytaire est le véritable médicament. C'est le professeur A. Robin qui a mis le premier en évidence le processus de cette action.

La réaction leucocytaire n'est pas le seul phénomène provoqué par les injections de ferments métalliques. Elle n'est qu'un élément d'une réaction vasculo-sanguine complexe qui se manifeste extérieurement par un accès dont les symptômes sont plus ou moins violents. Dans les affections fébriles, quelques minutes après l'injection de ferments métalliques, le malade frissonne, se cyanose, son pouls s'accélère, la température s'élève ; puis des sueurs abondantes se produisent ; enfin la température s'abaisse au-dessous du niveau où elle se trouvait avant l'injection en même temps que le malade éprouve une sensation de bien-être. Cet accès auquel l'accès palustre a été comparé (19) traduit une crise sanguine à laquelle le professeur F. Widal et ses collaborateurs P. Abrami, et Brissaud, Joltrain (20) ont donné le nom de crise hémoclasique.

Celle-ci se manifeste du côté du sang par une hypotension artérielle, une hypercoagulabilité sanguine, un abaissement de l'index réfractométrique, une diminution du nombre des hémotoblastes, une inversion de la formule leucocytaire et une leucopénie. Cette leucopénie est due en partie à une émigration des polynucléaires dans les capillaires profonds, en partie à une leucolyse de ces polynucléaires. Cette leucolyse, comme l'ont démontré J.-J. Manoukhine, N. Fiessinger et Krolunitsky (18), est en rapport avec l'augmentation du pouvoir leucocytolytique du sérum après les injections de ferments métalliques.

C'est cette crise sanguine qui au cours de grandes infections et des septicémies déclenche une évolution favorable avec crise uratique et chute thermique. Il faut rapporter ses effets anti-infectieux à sa réaction

leucocytaire. Il a été démontré en effet que ce sont les ferments et les anticorps des leucocytes qui exercent l'action importante sur les albumines, les microbes et leurs toxines. C'est à leur action qu'est due la production de cette période des maladies infectieuses appelée « phase critique » qui se caractérise par l'accroissement considérable des actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction et au cours de laquelle l'organisme se libère des poisons et des déchets qui l'encombrent.

Ainsi l'action des ferments métalliques consiste dans la production d'une crise hémoclasique favorable.

* * *

La crise hémoclasique n'est pas un phénomène spécial aux métaux colloïdaux. Elle s'observe en effet dans maintes circonstances expérimentales et dans de nombreux actes de la vie pathologique. Elle se manifeste au cours du choc peptonique et du choc anaphylactique. Le professeur F. Widal et ses collaborateurs (21) ont montré qu'elle est réalisée par les injections intra-veineuses de colloïdes (sérums, extraits de tissus, blanc d'œuf, sérum du sujet en expérience), par les injections intra veineuses de substances non colloïdales comme le 606 et le 914, et même de cristalloïdes dénués de toxicité (22) comme le bicarbonate et le chlorure de sodium employé à l'isotonie. Ils ont encore montré qu'elle se produit dans certains cas d'asthme (23) et d'urticaire alimentaire (24) et même en dehors de l'intervention de toute substance sous la seule influence d'un agent physique comme le froid (24).

Ces auteurs ont conclu que l'hémoclasie est un

phénomène d'ordre général indépendant de la nature de la substance provocatrice. Pour eux l'identité d'un phénomène qui s'observe dans des circonstances aussi variées ne peut être expliquée que par un processus d'ordre physique et ils ont ainsi établi que l'hémoclasie traduit le bouleversement de l'équilibre colloïdal du sang.

Or il apparaît que toutes les substances de quelque nature qu'elles soient sont capables de produire un trouble dans l'état physique du plasma sanguin lorsqu'elles pénètrent dans l'organisme par injections (25). Toutefois, si les injections sous-cutanées et intra-musculaires provoquent inconstamment ce trouble, par contre les injections intra-veineuses, qui font pénétrer brusquement dans la circulation la substance étrangère, réalisent toujours cette condition nécessaire de la production de l'hémoclasie (26). Ainsi, la production expérimentale de la crise hémoclasique dépend surtout de la voie de pénétration de la substance provocatrice dans l'organisme.

* * *

On peut comprendre pourquoi certains phénomènes physiologiques semblables ont pu être observés à la suite des injections de substances très différentes. Wilkinson avait remarqué que les injections d'atropine, de digitaline, de quinine, d'éther, de salicylate de soude, d'arsenic, etc., suscitent une courte phase d'hypoleucocytose suivie d'hyperleucocytose. Biza avait observé que les injections de sérums antidiphtérique et antitétanique produisent également une chute rapide du nombre des leucocytes suivie après un temps variable d'une hyperleucocytose.

C'est vraisemblablement parce que les injections de ces substances provoquent une crise hémoclasique que des effets physiologiques semblables ont pu être observés.

C'est également pour la même raison que dans les infections aiguës les injections de substances très diverses se montrent susceptibles de rendre les mêmes services que les ferments métalliques. Le professeur A. Robin (27) avait déjà démontré que les ferments métalliques ne sont pas le seul moyen capable de hâter l'évolution des maladies infectieuses et qu'à côté d'eux il existe d'autres moyens dont l'action est aussi favorable à leur marche normale. Il avait vu en effet la même chute de température, les mêmes réactions urinaire et leucocytaire se produire après l'injection dans le sang des pneumoniques de sérum normal de cheval, de sérum antidiphthérique, d'extraits de levure de bière et du lactosérum de Blondel. D'autres expérimentateurs ont observé également chez les pneumoniques la précipitation de la crise thermique après les injections de substances les plus variables de musc et de spermine (Epifanoff, 28), de collargol (Dunger, 29), d'extraits de leucocytes de lapin (Hiss et Zinsser, 30), de sérum antidiplococcique (Zimnitsky, 31), de sérum sanguin provenant d'un sujet guéri d'une affection diplococcique (Righi, 31 et Weisbecker, 32), de sang pris au malade même et chauffé à 60 degrés (Elfstrom et Grafsstrom, 33) de doses massives de camphre pur (Seibert, 34. Iversen 32).

Ainsi les modifications provoquées dans l'équilibre colloïdal du sang par les injections se montrent bien capables d'exercer une influence favorable sur l'évolution des maladies infectieuses.

Il a d'ailleurs été démontré que le choc hémoclasique pouvait être utilement exploité dans un but thérapeutique. F. Widal, P. Abrami et Et. Brisaud (36) ont montré que l'hypercoagulabilité sanguine contemporaine du choc anaphylactique pouvait combattre efficacement certains processus hémorragiques. Ils ont rapporté les heureux résultats de « l'autosérothérapie anaphylactisante » dans le traitement de l'hémophilie et de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. De leur côté, MM. Dufour et Crow (37) ont rapporté l'observation d'une malade atteinte de purpura hémorragique chez laquelle des injections répétées de sérum antidiphthérique déterminèrent, en même temps que des manifestations anaphylactiques, la régression des hémorragies. Il n'est pas douteux que parmi les effets du choc anaphylactique ce sont seules les modifications vasculo-sanguines de la crise hémoclasique initiale qui soient utiles, car les mêmes effets hémostatiques peuvent être obtenus par les injections de substances non anaphylactisantes. Le professeur Nolf (25), par des injections de peptone, a obtenu la régression des hémorragies dans l'hémophilie et l'hémoglobinurie paroxystique. Le professeur A. Robin (38) a arrêté des hématuries, des épistaxis et des hémoptysies rebelles par des injections de ferments métalliques.

Tous ces effets hémostatiques relèvent de l'hypercoagulabilité sanguine qui est un des éléments de la crise hémoclasique. Dans leur production, il est possible qu'interviennent encore certains autres éléments de la crise tels que la leucolyse et la destruction hémotoblastique. D'après la théorie fermentaire de la coagulation, en effet, c'est en partie des leucocytes et des plaquettes sanguines de Bizzorero que provient la

thrombokinase nécessaire à la formation du fibrin-ferment.

Or, si la crise hémoclasique peut être utilement exploitée dans un but thérapeutique, en raison de son hypercoagulabilité sanguine, il n'est pas douteux que la crise hémoclasique puisse également, par la réaction leucocytaire qu'elle comporte, exercer une heureuse influence sur la marche des maladies infectieuses. Nous avons mentionné les résultats qui ont été obtenus dans le traitement de la pneumonie par les injections de substances les plus variables. Nous pourrions encore rapporter de nombreuses observations d'infections aiguës et de septicémies sur l'évolution desquelles des injections de substances très différentes ont produit des effets favorables, effets dont la production doit être attribuée aussi à la crise hémoclasique déclenchée par les injections.

* * *

Aussi, nous considérons que les méthodes préconisées dans le traitement de la grippe, pendant ces dernières années et qui utilisent la peptone (25), le plasma citraté (39), le lait (40), l'urotropine (41), le sérum sucré (42), les corps bactériens (43), le néosalvarsan (44) ne sont que des procédés différents d'une même thérapeutique. Toutes procèdent par injections et provoquent une crise hémoclasique. Il est permis de penser que l'action anti-infectieuse reconnue à ces méthodes est due, non à la nature des substances qu'elles utilisent, mais aux réactions leucocytaires de la crise vasculo-sanguine qu'elles provoquent. Leur action est comparable à celle des ferments métalliques.

Il est évident que dans certaines circonstances les substances injectées peuvent produire encore par elles-mêmes des effets favorables. C'est sans doute le cas lorsqu'on injecte des médicaments comme l'urotropine qui est antiseptique et diurétique, comme le 914 qui est antiseptique, le sérum sucré qui est à la fois un aliment et un médicament diurétique. Dans cet ordre d'idées il est possible que l'argent colloïdal soit antiseptique par son métal ; que le pouvoir catalytique des ferments métalliques, s'il s'exerce encore *in vitro*, produise à lui seul une partie de l'action anti-infectieuse.

Il est certain que par elles-mêmes les substances injectées peuvent encore agir favorablement. Mais ces actions, par le fait qu'elles varient avec chaque substance sont accessoires. Considérant l'identité des résultats obtenus par les injections de corps aussi variés, nous pensons que leur action curative doit être rapportée au phénomène général de la crise hémoclasique que déclenchent les injections.

Le mécanisme de leur action est fondamentalement le-même. On peut imaginer que tout corps qui pénètre dans l'organisme par injection et surtout par voie intra-veineuse se comporte comme un antigène, et à ce titre, détermine une violente réaction de l'organisme et principalement des organes chargées de sa défense.

Les effets de cette réaction défensive dépasseraient de beaucoup la cause qui l'a produite ; dans les infections, ces effets s'étendraient encore aux autres antigènes (microbes et toxines) contre lesquels la réaction naturelle avait tardé à s'exercer, et seraient capables dans certains cas d'entraîner leur destruction.

* * *

Produire la crise hémoclasique, au cours des maladies infectieuses, constitue, semble-t-il, un moyen de porter secours aux défenses de l'organisme, de les réveiller ou de les renforcer contre l'infection. Dans cette thérapeutique ce qui importe c'est moins le médicament que le syndrome de l'hémoclasie, car, quelle que soit la substance injectée on obtient les mêmes effets. Aussi il semble que l'on puisse grouper dans un même chapitre de thérapeutique certaines méthodes de la médication générale anti-infectieuse, telles que celles qui utilisent les injections de sérum physiologique, de nucléinate de soude, d'essence de térébenthine, de métaux colloïdaux et les méthodes plus récentes telles que la protéosothérapie (injections de peptone), la protéinothérapie (injections de sérum de cheval, de lait, de corps bactériens, de plasma citraté) et les méthodes qui utilisent les ingestions de sérums sucrés, d'urotropine et de néosalvarsan.

Cette interprétation n'est encore qu'une hypothèse ; toutefois, nous l'avons développée, non seulement parce que l'état actuel de nos connaissances autorise à établir un rapprochement entre ces divers procédés de thérapeutique anti-infectieuse, mais surtout parce qu'au moment où nous entreprenions l'étude du traitement de la grippe par les injections de ferments métalliques et où nous nous proposons de montrer par une statistique les heureux résultats obtenus par cette méthode, nous redoutions sinon de paraître prévenu en faveur des métaux colloïdaux du moins de laisser supposer que nous n'avions

voulu prendre en considération les méthodes plus récentes qui ont donné également des résultats remarquables dans le traitement de cette maladie.

Dans cette thérapeutique il faut réserver une place importante aux ferments leucocytaires : oxydases, peroxydases, protéases, qui activent l'hydrolyse des toxoprotéides et la lipoïdolyse des enveloppes bactériennes ; et aux anticorps leucocytaires qui sont des substances antitoxiques et immunisantes. Dans les maladies infectieuses lorsqu'on ne possède pas une médication spécifique et que le microbe causal résiste aux antiseptiques généraux à la dose compatible avec l'intégrité de l'organisme malade, il est logique de s'attaquer indirectement à la cause de l'infection en exaltant contre elle les réactions leucocytaires par des moyens artificiels. C'est l'idée fondamentale de la leucothérapie (45). Un de ces moyens consiste à produire une crise hémoclasique. Or les différentes méthodes de traitement des maladies infectieuses que nous avons énumérées provoquent cette crise. Il est vrai qu'elles ne se montrent pas douées de la même énergie et qu'il y a des différences dans l'intensité et la durée des réactions leucocytaires qu'elles produisent ; mais cela est accessoire et ne change en rien d'essentiel le processus général de leur action anti-infectieuse. Dans tous les cas il n'entre pas dans notre sujet de rechercher la valeur respective de ces méthodes ; d'ailleurs nous ne possédons pas encore pour chacune d'elles d'éléments de comparaison comme ceux qui ont été réunis par le professeur A. Robin dans son étude sur les ferments métalliques.

Ce que nous constatons c'est que ces méthodes agissant indirectement ; c'est que leur action con-

siste à mettre en train les réactions naturelles de la défense organique et à déclencher contre les causes d'infection une action fermentative brutale des diastases et des anticorps leucocytaires. Ainsi comprises, ces méthodes ressortissent à la thérapeutique naturaliste d'Hippocrate.

* * *

De leur mécanisme d'action on peut tirer cette conclusion, que leurs effets dépendent uniquement du dynamisme leucocytaire du malade. C'est pourquoi leurs effets ne sont ni constants ni certains ; ils se manifestent autant que les organes chargés de la défense n'ont pas été sidérés par l'infection et que les réactions leucocytaires peuvent encore s'exercer. En ce qui concerne les ferments métalliques, cette conclusion s'appuie sur une longue expérimentation et on en a tiré des règles générales de leur application.

S'il n'est pas nécessaire de recourir aux ferments métalliques, tant que la résistance du malade est intacte, on doit les utiliser lorsque l'infection menace de prendre une allure sévère ; et il ne faut pas tarder dans ce cas, car les ferments métalliques sont impuissants lorsque le malade n'a plus le moyen de faire ses réactions. Dans les formes sidérantes d'emblée des maladies infectieuses il est inutile d'employer les ferments métalliques, car, pour les mêmes raisons, ils sont sans effet. De plus, comme ils ne s'adressent qu'à l'état général, et ne visent en aucun cas les troubles locaux, ils ne doivent pas faire négliger les autres moyens thérapeutiques qui s'adressent aux vices de fonctionnement des différents organes.

Dans l'administration des ferments métalliques on doit encore tenir compte du fonctionnement du cœur, du foie et des reins ; le grand frisson, la poussée thermique, l'abaissement de la pression artérielle qui se produisent au cours du choc hémoclasique peuvent être en effet des causes d'accident lorsque ces organes sont touchés au point de ne pouvoir supporter cette épreuve. Mais, à ce point de vue, les ferments métalliques présentent un avantage qu'ils tiennent de ce qu'ils peuvent être employés en injections intraveineuse et intratissulaire. Si par voie intraveineuse, ils produisent une réaction violente, que d'ailleurs il est indiqué de rechercher, quand il faut agir énergiquement et rapidement, par voie sous-cutanée et intramusculaire, ils produisent une réaction atténuée, plus douce, ayant une valeur diaphylactique certaine, quoique peut-être moins considérable, mais à laquelle il est utile de recourir lorsque l'on veut tâter la résistance du malade, lorsqu'au décours de la maladie on veut hâter l'apparition de la crise et, d'une façon générale, lorsque les circonstances s'opposent à la mise en œuvre d'une thérapeutique énergique, ou ne la nécessitent pas.

L'application des ferments métalliques doit être opportune. Il faut suivre les données de la clinique, tenir compte de l'état du malade. Mais il est encore très important de considérer la maladie en cause, car les métaux colloïdaux ne sont pas applicables à toutes les infections. Comme le professeur A. Robin l'a montré, en ce qui concerne la fièvre typhoïde, leur emploi dans les maladies leucopéniques peut exposer à de graves mécomptes (46).

Il faut aussi s'assurer que dans les infections à hyperleucocytose l'organisme possède encore le

pouvoir de reconstruire en peu de temps les polynucléaires que démolissent les ferments métalliques. De plus, la connaissance des particularités cliniques de l'infection est nécessaire afin de pouvoir juger avec certitude le moment où l'injection de ferment métallique doit être pratiquée ; le moment où il y a urgence d'intervenir pour prévenir l'aggravation ou les complications d'infection secondaire.

Aussi, avant de montrer l'emploi qu'on peut faire des ferments métalliques dans la grippe commençons-nous par faire une rapide description de cette maladie en tenant compte des nouvelles constatations qui ont été faites au cours de la dernière pandémie.

CHAPITRE II

LA GRIPPE ET SON TRAITEMENT

I. — Les caractères de l'infection grippale

Malgré son exceptionnelle gravité, son caractère souvent foudroyant, la multiplicité de ses formes et parfois l'étrangeté de ses manifestations, l'épidémie de grippe de 1918-1919 a présenté de multiples analogies avec l'épidémie de 1889-1890.

Frappés par le caractère épidémique et l'extrême contagiosité de la maladie, par ses symptômes, le début brusque, la courbature, l'état de la langue, les phénomènes nerveux et dépressifs, l'asthénie et l'hypotension artérielle, MM. Netter, Chauffard et de Massary n'hésitèrent pas dès le début à affirmer l'identité des deux grandes pandémies.

Depuis le 17 mai 1918, date à laquelle ils attirèrent l'attention de la Société médicale des Hôpitaux sur l'apparition de cette grippe à caractère épidémique et contagieux, la maladie n'a fait que s'étendre et elle a suscité de toutes parts de nombreux et importants travaux. Ceux-ci d'une façon générale ont confirmé dans leurs grandes lignes les enseignements de l'épidémie de 1889.

Il n'y a plus de doute pour personne que la grippe

existe en tant qu'entité morbide. On peut juger à présent avec un recul suffisant cette maladie infectieuse et tirer de l'examen des faits les enseignements qu'ils comportent.

Le caractère épidémiologique et l'extrême contagiosité comptent parmi les aspects les plus saillants de la grippe. Le contagement est propagé par les mucosités nasales et bronchiques. La propagation est surtout directe, d'individu à individu. Cependant, les travaux de Trillat permettent de penser que la propagation est aussi aérienne, l'air servant non seulement de vecteur mais aussi de milieu de culture.

La dernière épidémie n'a pas encore apporté de certitude absolue sur la nature de l'agent causal de la grippe; toutefois, les recherches de Nicolle et Lebaillly (48) confirmées par Gibson, Bowman et Connor (49), sont en faveur d'un virus filtrant.

La spécificité du bacille de Pfeiffer est mise en doute et la plupart des auteurs considèrent ce microbe comme un agent d'infection secondaire au même titre que le pneumocoque; le streptocoque, le staphylocoque, le pneumobacille, le microbe catarhalis, le petit bacille rouge de M. J. Marbais, le microc. métatétragénus de Saccone, le streptocoque pandemicus de Segale et plusieurs spirilles analogues ou différents du spirille de la spirochétose broncho-pulmonaire.

Ces microbes ont été trouvés en abondance soit dans le sang soit dans les expectorations, dans les urines ou dans les matières fécales des grippés. Leur abondance a pu quelquefois les faire prendre pour les germes spécifiques de la grippe. A l'heure actuelle il est admis qu'il s'agit seulement de microbes de sortie. Ces germes non spécifiques seraient irrup-

tion du tube digestif et des voies respiratoires où ils se rencontrent soit habituellement soit occasionnellement suivant la prédominance bactérienne momentanée de l'atmosphère. Devenus pathogènes sous l'influence de l'agent causal de la grippe ils surajoutent à l'infection grippale de nouvelles infections. Ce sont eux qui créent la plupart des complications, qui impriment à la grippe ses formes multiples et qui parfois sont la cause de l'étrangeté de ses manifestations.

La grippe dans sa forme pure est une maladie infectieuse bénigne. Elle évolue en deux temps. La première partie du cycle est caractérisée par une poussée violente ; la température peut atteindre d'emblée 40, 41 degrés. A cette poussée fait suite, au troisième jour, une brusque défervescence, véritable collapsus thermique. Cette défervescence, plus ou moins complète, est toujours reconnaissable sur les courbes ; mais elle n'est que temporaire. Une reprise lui fait immédiatement suite et avec celle-ci commence la seconde partie du cycle grippal qui dure en moyenne quatre jours, de sorte qu'à la fin du septénaire la maladie est jugée soit que la crise survienne, soit qu'une aggravation se prononce, soit que le cycle normal se trouve modifié par une complication.

Teissier (47) estime que la reprise est une rechute. Il a attiré l'attention sur sa grande fréquence et « l'intérêt pour le médecin à la bien connaître en raison de l'extrême susceptibilité du sujet à ce moment vis-à-vis des infections secondaires ».

Nous n'insisterons pas sur les symptômes de la grippe : les plus fréquents sont le coryza, la trachéo-

bronchite, la courbature arthralgique, la langue opaline, les phénomènes nerveux dépressifs, l'asthénie profonde, l'hypotension artérielle, l'insuffisance surrénale (ligne blanche de Sergent), les épistaxis, les ménorragies, etc.

La prédominance des symptômes et des accidents soit sur le système nerveux, l'appareil respiratoire et le tube digestif permet de distinguer à la grippe bénigne trois formes cliniques : nerveuse, catarrhale et gastro-intestinale.

Dans la forme nerveuse fébrile, celle qui est la plus fréquente, on est frappé de la disproportion qui existe entre les manifestations viscérales pour ainsi dire absentes et les réactions nerveuses au contraire très accentuées : abattement, courbature générale, douleurs lombaire et articulaires, céphalée extrêmement pénible sans signe méningé. L'examen ne révèle que peu ou pas de catarrhe, aucun râle de poitrine. En peu de jours tout rentre dans l'ordre.

Dans la forme catarrhale bénigne, également très fréquente, ce sont les phénomènes de congestion qui dominent. Le visage est rouge, les conjonctives sont injectées. Le catarrhe nasal et bronchique n'est pas très considérable mais le larynx et la trachée sont plus atteints. L'expectoration muco-purulente est épaisse mais n'est accompagnée d'aucun râle de bronchite. La toux est pénible, quinteuse, spasmodique et se prolonge pendant la convalescence.

La forme gastro-intestinale, rare dans le cours de la dernière épidémie, se caractérise par les symptômes de l'embarras gastrique. En plus de l'inappétence, de la soif vive, de la langue opaline, on observe des douleurs gastriques accompagnées de vomissements alimentaires ou bilieux. L'intestin est

lui-même douloureux ; on observe des crises de coliques suivies d'évacuations diarrhéiques répétées. L'exagération de ces symptômes dans certains cas a pu faire envisager la possibilité d'une fièvre typhoïde ou d'une dysentérie.

Tout autre est la grippe maligne. On en distingue deux formes ;

1° La forme hypertoxique. Dès les premières heures l'état général est très altéré ; le malade est angoissé et présente une dyspnée considérable ; son faciès est cyanosé. Cependant l'auscultation ne permet de déceler aucun foyer précis dans toute l'étendue du poumon. A la percussion, on trouve des zones alternantes et variables de sonorité normale ou exagérée et de submatité. La dyspnée a un caractère toxique ; on peut observer du Cheyne-Stokes. Pourtant le rein n'est pas en cause : on trouve 40 à 50 centigrammes d'urée par litre de sang et des constantes de 0,10 à 0,11 en moyenne. MM. Lœper et Fumouze pensent que ces symptômes relèvent de l'intoxication profonde du système nerveux. Cette forme, d'après eux, mériterait le nom de vaso ou vago-paralytique plutôt que celui de bronchoplégique. La mort par asphyxie survient en deux ou trois jours (50) ;

2° La seconde forme grave d'emblée est celle désignée par MM. Ravaut, Réniac et Legroux, sous le nom d'œdèmes suraigus du poumon d'origine grippale. Brusquement un sujet vigoureux est pris de fièvre et de congestion pulmonaire. Alors que dans les premières heures l'auscultation ne révèle que peu de signes, bientôt on entend aux bases des râles crépitants qui envahissent rapidement la totalité du poumon. Le murmure vésiculaire devient parfois imperceptible ; le poumon paraît bloqué. La

dyspnée et la cyanose sont intenses. L'expectoration est mousseuse et rosée. Les urines sont albumineuses. Le cœur s'affaiblit rapidement. Le malade asphyxie et meurt dans la généralité des cas en l'espace de deux à trois jours.

En dehors de ces deux formes qui comptent parmi les moins fréquentes de la maladie, mais qui sont graves dès le début, toutes les formes de grippe bénigne sont susceptibles, vers le troisième et le quatrième jour, d'être aggravées et déviées de leur cycle normal par des complications d'infection secondaire.

Les complications pulmonaires, la pneumonie et la broncho-pneumonie sont très fréquentes. Ce sont elles qui occasionnent la plupart des décès.

La pneumonie grippale peut se présenter avec tous les caractères de la pneumonie franche aiguë ; mais il n'est pas rare de rencontrer des foyers de broncho-pneumonie voisins ou éloignés ou même dans le poumon opposé.

En fait, c'est la broncho-pneumonie qui est de beaucoup plus fréquente. Elle se présente sous des formes multiples que MM. Rathery, Rault, David et Thomas (*Paris médical*, 1^{er} mars 1919) ont isolées : forme foudroyante suraiguë, forme aiguë, forme prolongée, formes compliquées de pleurésie purulente, de méningite aiguë, de néphrite aiguë, etc.

Toutes ces complications pulmonaires présentent un caractère commun : c'est la présence dans les produits de l'expectoration de nombreux microbes dont les plus habituels sont le pneumocoque, le streptocoque et le bacille de Pfeiffer ; ce dernier ne paraît pas être un facteur de gravité, mais les autres traduisent toujours une surinfection. L'un de ces

microbes peut prédominer et parfois être décelé dans le sang.

De ces germes, de leurs toxines et des lésions qu'ils produisent dépend la gravité de l'état général et des troubles nerveux, cardio vasculaires, rénaux et sur-rénaux.

On peut observer d'autres complications : ce sont les endocardites infectieuses, les péricardites, les arthrites aiguës suppurées, les méningites, les otites, etc. Elles sont dues aux mêmes germes : elles constituent elles aussi de nouvelles infections surajoutées.

La très grande fréquence et l'extrême gravité des infections secondaires avaient été déjà remarquées au cours de l'épidémie de 1889. Meunier avait dit autrefois « la grippe condamne, la surinfection exécute ». Il ne paraît pas exagéré de penser que les infections secondaires dominent presque toute la pathologie et le pronostic de la grippe. Mais elles ne sont elles-mêmes que la conséquence d'une particularité très remarquable que présente le virus causal de la grippe. Si celui-ci ne provoque par lui-même qu'une infection bénigne, il produit dans l'organisme un état de moindre résistance qui prédispose à la surinfection.

M. Violle, insistant sur l'asthénie des grippés, pense que cette prostration « traduit cellulièrement une sidération telle de tous les éléments qu'ils deviennent une proie facile pour les microbes présents. Toutes les substances antibactériennes et antitoxiques qui existent dans les tissus paraissent saturées, annihilées dans leurs effets protectifs sous l'inondation massive et brutale du virus grippal ».

Que cet état soit très accentué du fait de la virulence de l'agent causal ou des maladies chroniques

ou des tares organiques, que d'autre part le malade se trouve placé dans des conditions voulues pour être ensemencé par des germes tels que le pneumocoque, le streptocoque, soit dans les grandes agglomérations soit à l'hôpital, alors se développent les formes compliquées de la grippe.

C'est généralement vers le quatrième jour de la maladie, au moment de la rechute normale, moment où le malade est le plus affaibli, que ces germes « sortent » et envahissent l'organisme pour produire des infections nouvelles qui sont d'autant plus graves que le malade ne possède plus guère de moyens de réaction.

II. — Insuffisance des méthodes actuelles du traitement de la grippe

De ces considérations précédentes, il est logique de déduire que dans le traitement de la grippe l'on doit tout mettre en œuvre qui puisse éviter au malade les complications d'infection secondaire.

Or, si avec juste raison on a attiré l'attention sur la nécessité de soustraire le malade aux contaminations par l'isolement, et sur l'utilité de pratiquer la désinfection du naso-pharynx, il ne semble pas que dans le traitement on se soit beaucoup inquiété de stimuler les défenses de l'organisme dont le fléchissement favorise l'invasion des germes d'infection secondaire, seule source des complications graves.

On a cependant préconisé dans ces dernières années des méthodes de traitement qui paraissent bien stimuler les défenses de l'organisme. Nous les avons mentionnées dans l'introduction de notre tra-

vail. Mais certaines de ces méthodes sont d'une technique difficile, aussi ne dépassent-elles pas le cercle de leurs expérimentateurs ; de plus, la plupart sont encore à l'étude et il n'est actuellement que les ferments métalliques dont l'action soit scientifiquement établie.

Comme il semble plus facile de barrer la route aux germes d'infection secondaire que de guérir les complications qu'ils provoquent, on a l'habitude de considérer que le rôle du médecin dans la grippe doit être plus un rôle d'hygiéniste qu'un rôle de thérapeute.

De fait, le plus souvent, on néglige la maladie en elle-même, on la laisse aller à son évolution naturelle et l'on se borne à soutenir l'état général, à modérer les prédominances symptomatiques et à éteindre les complications lorsqu'elles se présentent.

Cette thérapeutique de « l'expectation armée », qui consiste à attendre plutôt qu'à prévenir, donne des résultats médiocres dans une maladie aussi déprimante que la grippe.

Ce n'est pas que l'on n'ait tenté d'opposer à la grippe une médication directe.

On a tour à tour vanté des médicaments soi-disant spécifiques tels que la quinine, l'aconit, le salicylate de soude, le calomel ; mais leur action est limitée et irrégulière.

L'urotropine se dédoublant dans l'organisme et donnant lieu à la production d'aldéhyde formique, prétend à une action anti-infectieuse directe. Mais étant donné que les bons effets sont surtout obtenus lorsque ce médicament est utilisé en injection intraveineuse, il est permis de penser qu'il agit plutôt

parce qu'il renforce la défense de l'organisme en déclenchant une crise hémoclasique.

Les effets favorables du néosalvarsan opposé lui aussi à la grippe, relèvent encore vraisemblablement de la crise hémoclasique qu'il occasionne.

Il n'existe pas de médicament abortif de la grippe ; le sulfate de quinine que l'on prescrit au début à la dose de 1 gramme, jugule peut être quelques formes légères, mais n'empêche pas l'évolution des cas plus sérieux.

La sérothérapie par le plasma de convalescent n'a pas donné les résultats espérés.

On a tenté de réaliser une médication spécifique ; mais elle ne s'adresse qu'aux germes d'infection secondaire.

Les Anglais auraient retiré d'heureux résultats de l'emploi d'un vaccin composé de pneumocoque, de streptocoque et de Pfeiffer tués à 55 degrés. Mais MM. Renon, et R. Mignot (Soc. méd. Hôp. 8 nov. 1918) pensent qu'il est difficile de juger l'action de ce vaccin en raison de la tendance naturelle de la grippe non compliquée à la guérison, et de la possibilité de la résolution des phénomènes mêmes graves quelle que soit la médication employée.

M. Legroux a préparé à l'Institut Pasteur un vaccin analogue ; mais on doit formuler les mêmes réserves sur son emploi à titre curatif ; seul son emploi à titre préventif paraît être justifié.

On a utilisé les sérums antipneumococcique et antistreptococcique. Mais le Dr Netter pense que ces divers sérums agissent surtout en tant que simples sérums pour renforcer la défense de l'organisme et que le sérum antidiphthérique fait aussi bien que le sérum antipneumococcique. Il est difficile en effet, étant

donné les diverses races de ces microbes, d'obtenir un sérum polyvalent à action générale.

Ce sont encore l'isolement et les mesures générales d'asepsie et de désinfection concernant la porte d'entrée de ces germes, c'est-à-dire le naso-pharynx, qui sont employés dans la pratique pour éviter la surinfection. Mais, ce ne sont pas là des moyens d'une efficacité absolue. L'expérience prouve qu'ils réduisent la fréquence des complications plutôt qu'ils ne les suppriment.

A l'heure actuelle, malgré tant d'importants travaux, le traitement de la grippe est surtout symptomatique ; il s'inspire des formes et des accidents observés ; il se réduit à la médication du symptôme dominant.

Contre la fièvre, on prescrit la quinine ou les bains chauds répétés. On stimule l'état général par des grogs, la strychnine, la caféine. On combat l'adynamie par les injections d'huile camphrée. On relève la pression artérielle par la digitale ; et, par l'adrénaline, lorsqu'on constate des signes d'insuffisance surrénale. Dans l'intention de favoriser l'élimination des toxines on donne des boissons abondantes et des diurétiques. Contre les phénomènes douloureux on prescrit l'antipyrine, l'aspirine et l'on aggrave souvent l'état des malades par l'emploi inconsideré de ces médicaments.

La thérapeutique des complications infectieuses est encore symptomatique. Contre la pneumonie et la broncho-pneumonie grippales on fait la révulsion du thorax par des ventouses et des enveloppements froids ou sinapisés ; on donne des toniques généraux, des toni-cardiaques. Contre la cyanose et l'asystolie aiguë de la bronchite capillaire on pratique des sai-

gnées et l'on donne de la digitaline. Contre les formes rénales avec urémie on saigne le malade et l'on injecte du sérum glucosé.

En résumé, dans la pratique courante les médications symptomatiques d'urgence sont celles qui constituent toute la thérapeutique de la grippe et de ses complications.

CHAPITRE III

LE BIOCHIMISME DE LA GRIPPE INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

I. — Les échanges dans la grippe Les conditions de la crise grippale spontanée

En l'absence d'une médication spécifique et étant donné l'insuffisance des traitements symptomatiques, le professeur A. Robin, suivant la même voie qui pour la pneumonie l'avait conduit à établir les bases d'une thérapeutique rationnelle de cette maladie, s'est tourné du côté des phénomènes biochimiques de la grippe et a cherché à découvrir dans les modifications subies par les échanges organiques au cours de cette maladie, des éléments directeurs d'une thérapeutique efficace.

L'étude des échanges dans la grippe, soit pendant la période d'état c'est-à-dire pendant la lutte entre le microbe et l'organisme, soit pendant la crise de défervescence, c'est-à-dire au moment où l'organisme triomphe de la toxi-infection et met fin à la période morbide, permet de concevoir un aspect de la physiologie pathologique de cette maladie, de saisir quelques-uns des modes de défense de l'organisme et d'établir les bases d'un traitement physiologique.

Cette étude des échanges, qui repose sur l'analyse des urines et des actes de la respiration, révèle plusieurs ordres de faits. Ce sont pendant la période d'état, l'augmentation de la désintégration organique, l'évolution incomplète et la rétention des éléments désintégrés.

L'analyse des excréctions urinaires montre en effet que les grippés éliminent des quantités de matériaux solides sensiblement égales à la normale. Comme leur ration alimentaire est très inférieure à celle de l'individu bien portant il est de toute nécessité que la majeure partie de ces matériaux provienne de l'organisme lui-même.

L'analyse des urines montre encore qu'il se produit une perversion des combustions des albumines désintégrées. L'ammoniurie est augmentée, le coefficient d'utilisation azotée est inférieur à la normale et se trouve très diminué dans les formes hyper-toxiques qui se terminent par la mort.

La rétention des déchets est un phénomène habituel au cours des maladies infectieuses ; on le trouve également dans la grippe. Ces déchets sont constitués par les résidus de la désintégration organique et des réactions vitales et par les toxines microbiennes. Leur abondance, leur faible solubilité qui résulte de leur évolution incomplète, l'amointrissement des facultés éliminatrices du malade sont les causes de leur rétention intraorganique.

Le fait qu'il se produit dans les urines des décharges considérables d'urée, d'acide urique et de phosphates, au moment où les grippés entrent en convalescence, est une preuve de la rétention des déchets pendant la phase aiguë de la maladie.

Au cours de la crise de défervescence l'étude des

échanges montre qu'il se produit une élimination massive des déchets retenus dans l'organisme pendant la période d'état et que l'évolution de ces déchets est plus complète quoique la consommation de l'oxygène de la respiration ne soit pas augmentée.

Les décharges d'acide urique et d'urée qui se produisent alors apparaissent comme la signature de la crise grippale.

La quantité de ces substances dans l'urine est augmentée. Il n'est pas rare, en effet, de constater l'élimination de 40 grammes d'urée et de plus de 1 gramme d'acide urique dans les vingt-quatre heures.

La surproduction de ces substances résulte aussi d'une évolution plus complète des albumines. Le coefficient d'utilisation azotée qui, pendant la période d'état, était inférieur à la normale, se relève et peut dépasser la moyenne aux alentours de la crise de défervescence. C'est généralement au moment même de la crise qu'il augmente, quelquefois un peu avant elle ; dans ce cas la constatation d'un coefficient élevé au milieu de symptômes même alarmants, permet d'assurer l'arrivée prochaine des phénomènes critiques et la fin de la phase aiguë de la maladie.

L'étude des échanges respiratoires pendant la crise montre que la consommation totale de l'oxygène est plus faible à ce moment qu'à la période d'état et que c'est surtout l'oxygène consommé par les tissus qui est en baisse, c'est-à-dire celui qui ne sert pas à la formation de l'acide carbonique.

Cette diminution de la consommation de l'oxygène au moment où l'élimination de l'urée est augmentée, prouve que l'oxygène respiratoire ne prend aucune part dans le métabolisme des albumines désintégrées

et que la formation de l'urée ne relève pas d'actes directement oxydants.

Ces faits concordent avec les recherches de A. Gauthier qui a montré que l'urée est un produit d'actes réducteurs.

Ce sont donc des phénomènes d'hydratation oxydo-réductrice qui opèrent la transformation des déchets en substances solubles et éliminables.

Les décharges d'urée, d'acide urique, de phosphates, d'indoxyle, le relèvement du coefficient d'utilisation azotée, qui se produisent au moment de la crise de défervescence, montrent qu'il se fait dans l'organisme à cette période une exagération des actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction.

Comme la crise de défervescence traduit le triomphe de l'organisme sur la toxi-infection, il est donc permis de considérer ces phénomènes chimiques comme un des modes réactionnels de la défense de l'organisme.

Ils paraissent bien être une des conditions essentielles de la guérison.

Or, il n'est pas douteux que ces actes chimiques doivent être attribués aux leucocytes.

Il se produit au cours de la grippe une leucocytose qui s'accompagne de fragilité leucocytaire et a pour effet de mettre en liberté les oxydases et les protéases des globules blancs.

MM. G. Lion et A. Crélin (51) ont fait l'étude des modifications leucocytaires pendant la dernière épidémie de grippe; bien qu'ils aient surtout attiré l'attention sur la myélocytose qui aurait une valeur diagnostique, ils ont observé une leucocytose constante et un état prononcé de fragilité des polynucléaires neutrophiles.

On a dit que la grippe était une maladie leucopénique. Cette opinion ne concorde pas avec les résultats des numérations des leucocytes que nous avons pratiquées selon la méthode de Thoma chez 19 grippés et à différentes périodes de leur maladie.

Dans la majorité des cas, le nombre des leucocytes variait entre 9 000 et 15.000, aussi bien dans les gripes simples que dans les complications pulmonaires. Dans quelques cas exempts de complication, le nombre des leucocytes oscillait entre 16.450 et 23.700 ; le taux s'est élevé chez un malade à 26.300 ; et chez un autre à 28.000. Il est à remarquer que d'un jour à l'autre il peut présenter de grandes variations. Dans trois cas terminés par la mort le taux est descendu dans les jours précédents à 8.450, 7.800 et 6.950. Il s'agissait de trois broncho-pneumonies grippales.

Une leucocytose élevée nous a paru comporter un bon pronostic ; au contraire, l'abaissement du nombre des leucocytes a coïncidé avec la déchéance des réactions défensives du malade.

Tous ces faits permettent de déduire que la crise grippale spontanée est conditionnée par des actes d'hydratation oxydo-réductrice qui reconnaissent eux mêmes pour agents essentiels les ferments leucocytaires.

L'accumulation des globules blancs dans le sang et la mise en liberté par la leucolyse des ferments hydratants et oxydo-réducteurs sont les modes réactionnels de la défense de l'organisme contre la toxoinfection grippale.

Ces diverses manifestations de la crise grippale spontanée doivent être considérées comme un appel et la thérapeutique devra s'efforcer de favoriser ces

réactions organiques, de provoquer les actes chimiques qui sont la condition essentielle de la guérison.

II. — Physiologie pathologique de la grippe. Indications thérapeutiques

L'étude du biochimisme de la grippe permet de concevoir cette maladie comme un événement pathologique qui se déroule schématiquement en trois actes.

Au premier acte on voit l'organisme contaminé lutter de tous ses moyens chimiques et morphologiques contre les toxines microbiennes et le virus grippal qui s'efforce de l'envahir.

Au second acte on voit les produits des réactions vitales, les résidus de la désintégration et de l'imprégnation toxique des tissus, les toxines microbiennes s'accumuler dans l'organisme et y être en grande partie retenus parce que les facultés éliminatrices de celui-ci sont considérablement amoindries.

Les causes de ces rétentions sont multiples. Ce sont l'abondance même des déchets, la diminution des oxydations et des actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction, l'insuffisance de la diurèse (oligurie), l'atteinte du filtre rénal (albuminurie), le mauvais drainage des tissus (hypotension artérielle causée elle-même soit par l'insuffisance surrénale, soit par l'atteinte du cœur, soit par un trouble dynamique bulbaire).

Au troisième acte, les réactions leucocytaires s'exerçant, les déchets, solubilisés par des actes chi-

miques hydratants et oxydo-réducteurs, sont éliminés ; la guérison se produit.

Mais, si le virus grippal est très virulent, si les défenses organiques sont en déchéance soit du fait de la toxi-infection, soit du fait des maladies chroniques et des tares organiques, s'il y a surabondance des déchets ou insuffisance par trop grande des émonctoires, la mort survient.

Toutefois, le plus souvent, l'état de déchéance des défenses organiques prépare surtout le lit des complications secondaires qui s'installent, évoluent pour leur propre compte et aggravant le pronostic.

Des considérations précédentes résultent au point de vue thérapeutique des indications précises :

1° Diminuer la désintégration organique et soutenir l'organisme dans la lutte ;

2° Aider l'évolution des éléments organiques désintégrés et stimuler l'activité du système nerveux directeur des échanges ;

3° Mobiliser les ferments des globules blancs ;

4° Obvier à la rétention des résidus des éléments désintégrés.

Pour arriver à ce but, voici les indications recueillies au cours de M. le professeur A. Robin.

On diminuera la désintégration organique en alimentant les grippés par du lait et du bouillon.

On soutiendra la résistance générale par le bichlorhydrate de quinine, aux doses faibles de 0 gr. 25 deux fois par jour, qui exerce une action tonique sur le système nerveux et de plus diminue la désintégration ; par l'acétate d'ammoniaque, par l'alcool à faibles doses ; par le café qui tonifie le système nerveux, augmente la tension artérielle et stimule la diurèse.

On favorisera l'évolution des éléments désintégrés par l'aération, les inhalations d'oxygène et, s'il y a lieu, par les ventouses scarifiées qui augmentent l'absorption d'oxygène de 35 o/o. Les ferments métalliques sont particulièrement indiqués.

On soutiendra le système nerveux par les injections d'huile camphrée et par la strychnine.

On luttera contre la rétention des produits désintégrés en solubilisant les résidus soit par le benzoate de soude qui se combinant avec le glyocolle produit de l'acide hippurique, soit surtout par les ferments métalliques ; on favorisera l'élimination des résidus par les diurétiques, l'acétate de potasse et la scille, et par les boissons abondantes qui diminuent la concentration du sang et augmentent la tension artérielle ; on maintiendra l'énergie circulatoire par les injections de spartéine, par le café, la digitale, l'ergotine ou l'adrénaline selon le cas.

CHAPITRE IV

LE TRAITEMENT DE LA GRIPPE PAR LES FERMENTS MÉTALLIQUES

I. — Les injections des ferments métalliques reproduisent les caractères de la crise grippale spontanée. — Technique de l'application. — Innocuité du traitement.

Toutes les indications thérapeutiques fournies par l'étude du biochimisme de la grippe ont pour objet non de combattre directement la toxi-infection grippale, mais d'aider l'organisme à se guérir.

Parmi les agents médicamenteux qui concourent à ce but, les ferments métalliques occupent la place de beaucoup la plus importante. Ils reproduisent en effet tous les phénomènes caractéristiques de la crise grippale spontanée.

Ainsi que les recherches du professeur A. Robin, faites en collaboration avec G. Bardet et P. E. Weil, l'ont établi, les ferments métalliques augmentent la formation de l'urée, de l'acide urique et de l'indoxyle, et accroissent le coefficient d'utilisation azotée sans élever proportionnellement la quantité d'oxygène consommée. En somme leurs effets physiologiques se manifestent par des actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction.

Il résulte encore des recherches de ces auteurs que ces phénomènes chimiques ne sont pas produits directement par les ferments métalliques, mais par les diastases leucocytaires. Les ferments métalliques provoquent une destruction des globules blancs et libèrent ainsi les ferments contenus dans les leucocytes.

Or, la leucolyse, la libération des ferments leucocytaires, l'accroissement des actes d'hydrolyse et d'oxydo-réduction sont précisément les phénomènes qui se produisent dans l'organisme au moment de la crise grippale spontanée et qui traduisent l'énergie que met l'organisme dans sa défense. Cette analogie entre l'action des ferments métalliques et les phénomènes réactionnels de la défense organique permettait de penser que les ferments métalliques pourraient être utilisés dans le but de stimuler ou de provoquer les actes d'hydratation oxydo-réductrice qui sont la condition essentielle de la crise curative grippale, lorsque ces actes sont compromis ou insuffisants.

Nous avons suivi l'application de cette thérapeutique fonctionnelle dans le service de M. le professeur A. Robin dans le courant de l'hiver 1919-1920.

D'une façon générale, les grippés qui ont été soignés dans le service étaient malades depuis plusieurs jours avant leur entrée à l'hôpital. Les uns étaient entrés avec une complication pulmonaire, les autres ne présentaient pas de complication, mais chez eux la grippe avait pris tout d'un coup une allure sévère, les phénomènes généraux s'étaient aggravés à l'occasion de la rechute normale et avaient nécessité l'hospitalisation. En somme, à part quelques exceptions, tous les malades étaient sérieusement atteints.

Dès leur entrée, ils ont tous reçu le traitement type que nous avons décrit. Toutefois ce traitement a subi des modifications à l'occasion des incidents et des complications, soit par la suppression de quelques-uns de ses éléments, soit par la superposition d'éléments nouveaux.

Les malades qui reçurent les injections de ferment métallique étaient surtout atteints de formes simples de la grippe et de complications pulmonaires. Dès que la température atteignait ou dépassait 39 degrés, une injection était pratiquée.

Les ferments métalliques ont été administrés selon les règles générales que nous avons décrites au début de notre travail.

Notamment l'injection a été faite par voie intra-veineuse chaque fois qu'il y avait lieu d'agir énergiquement et rapidement, et lorsque l'organisme était en état de pouvoir supporter les phénomènes réactionnels de la crise hémoclasique; par voie intramusculaire, lorsque les circonstances ne permettaient pas la mise en œuvre d'une thérapeutique énergique. On s'est abstenu de faire des injections lorsque les grands organes (foie, reins, cœur) étaient gravement touchés, lorsque les malades présentaient soit une forte albuminurie, soit de l'ictère grave (un cas chez un grippé éthylique) et lorsque le cœur était touché au point de ne pouvoir supporter l'épreuve de la crise hémoclasique (hypotension artérielle, tachycardie à 120, assourdissement des bruits du cœur). Lorsque plusieurs injections étaient nécessaires on a laissé s'écouler entre chacune d'elles un intervalle de quarante huit heures pour donner à l'organisme le temps de reconstruire les leucocytes détruits par l'injection

précédente, éviter l'épuisement des défenses de l'organisme et pour ne pas favoriser le collapsus.

Par voie intramusculaire la dose employée était de 10 centimètres cubes ; de 5 centimètres cubes par voie intraveineuse. L'injection de ferments métalliques étant faite le matin, on administrait, environ sept heures après, un cachet de 0 gr. 30 de pyramidon suivi à dix minutes de distance, d'un cachet de bichlorhydrate de quinine de 0. gr. 60. Cette association médicamenteuse, prise dans ces conditions, a pour effet de déterminer des sueurs très abondantes.

Le moment de choix pour l'administration des ferments métalliques est, dans la grippe simple, le quatrième jour, au moment de la chute normale ; on sait que c'est la période dangereuse de la maladie celle où la prédisposition de l'organisme vis-à-vis des complications d'infection secondaire est la plus marquée. Au cours des rechutes pendant la convalescence, les ferments métalliques doivent être injectés le plus tôt possible ; ces rechutes pouvant être graves par elles-mêmes et étant souvent le point de départ d'une complication infectieuse. Enfin, dans les complications l'administration des ferments métalliques reste subordonnée à l'état du malade et aux données de la clinique mais il y a intérêt à pratiquer les injections aussitôt que possible.

Dans tous les cas, les injections ont été parfaitement tolérées et n'ont jamais occasionné le moindre accident. Cette innocuité du traitement est un des caractères les plus importants de cette méthode sur lequel il est nécessaire d'insister, les propriétés anti-infectieuses de la crise hémoclasique pouvant être obtenues par des substances les plus diverses, aussi

bien par les plus inoffensives que par les plus nocives. Les injections de ferments métalliques provoquent uniquement le trouble colloïdal suffisant pour déclencher l'hémoclasie. Cette méthode ne fait pénétrer dans l'organisme aucune substance toxique. Les phénomènes réactionnels du choc hémoclasique qu'elle provoque ne présentent jamais le caractère alarmant (tendance au collapsus) que l'on peut observer à la suite des injections de colloïdes organiques ou de cristalloïdes toxiques tels que le néosalvarsan. De plus, les ferments métalliques ne provoquent pas de sensibilisation anaphylactique. L'éruption urticarienne apparue brusquement après une injection d'électrargol dans le cas que Libert a rapporté à la Société médicale des Hôpitaux (23 mai 1919) est un accident anaphylactique imputable au stabilisant (gélatine, sérum, peptone) utilisé dans les préparations commerciales de métaux colloïdaux. Dans le cas de Libert il s'agissait d'électrargol Clin isotonsé et stabilisé. On sait que les éruptions ortiées sont extrêmement fréquentes à la suite des injections intraveineuses de peptone et de sérums. Dans ces conditions il serait difficile d'attribuer les accidents anaphylactiques observés à la suite de ces injections d'électrargol au métal colloïdal. D'ailleurs celui-ci dans les préparations commerciales stabilisées n'aurait aucune activité physiologique. Le professeur Nolf (25) a rapporté à l'appui de cette opinion l'observation de A. G. Auld (52) qui eut la curiosité de demander à un industriel le substrat organique destiné à stabiliser ses préparations de métaux colloïdaux et qui, ayant injecté le substrat seul obtint les mêmes effets que ceux obtenus par l'injection de la préparation complète. Le professeur

A. Robin (53) a d'ailleurs démontré que l'addition d'un stabilisant ou d'un électrolyte isotonisant à une préparation active de métal colloïdal détruisait très rapidement son pouvoir catalytique et lui enlevait toute activité physiologique. L'opinion du Professeur Nolf en ce qui concerne les préparations stabilisées est donc en concordance avec les recherches du professeur A. Robin. Il n'en subsiste pas moins que les hydrosols métalliques purs possèdent une activité physiologique tant que leur état colloïdal n'est pas détruit. Il y a donc un intérêt pratique à utiliser ces préparations pures (ou ferments métalliques) puisqu'elles ne se montrent pas susceptibles de provoquer des accidents anaphylactiques.

II. — Action des injections des ferments métalliques sur la température, le pouls, la tension artérielle, la réaction urinaire, les leucocytes, au cours de la grippe.

Il arrive quelquefois que l'injection de ferments métalliques n'est suivie d'aucune réaction. Cependant, le plus souvent au bout d'un quart d'heure à une heure, le malade éprouve une sensation de froid, il frissonne, sa face se congestionne, sa respiration et son pouls s'accélèrent ; puis des sueurs abondantes se produisent ; enfin les phénomènes de cet accès disparaissent et le malade éprouve une sensation de bien-être.

La température rectale au moment de l'accès subit des modifications ; elle s'élève de quelques dixièmes

de degré à un degré ; elle dépasse rarement un degré et demi. Cette élévation thermique débute généralement une heure après l'injection, se poursuit dans les heures suivantes pour atteindre son fastigium vers la sixième heure. Plus le frisson est considérable plus la température atteint un niveau élevé. Les injections intraveineuses de ferments métalliques provoquent une élévation de la température plus grande que les injections intramusculaires. Il n'y a pas de rapport entre la réaction thermique et la gravité des symptômes généraux car dans les formes graves le malade paraît plutôt réagir moins fortement.

Cette élévation de la température à la suite des injections est passagère. Elle est habituellement suivie d'une défervescence qui commence vers la sixième heure après l'injection. Cette défervescence est plus ou moins considérable mais toujours reconnaissable sur les courbes.

L'hyperthermie qui est la manifestation d'actes toxiques et désassimilateurs est en effet toujours atteinte par les ferments métalliques, et les injections de ces agents thérapeutiques modifient constamment la courbe générale des températures. A leur suite, on voit souvent la température tomber à la normale en vingt-quatre heures et s'y maintenir définitivement. C'est là une éventualité fréquente dans les gripes simples. Elle se rencontre aussi dans les rechutes de la convalescence ; dès le lendemain de l'injection la température retombe à 37 degrés et la rechute qui aurait pu être grave par elle-même ou encore le point de départ d'une complication d'infection secondaire est immédiatement jugulée et ne laisse de trace de son passage sur la courbe de tem-

pérature que par une modification de peu de durée « en clocher » (obs. III).

La défervescence se fait dans les vingt-quatre heures ; cependant, parfois, elle tarde à se manifester ; elle se produit seulement quarante-huit heures après l'injection. Il s'agit là d'une défervescence retardée (obs. IV). Mais dès le lendemain de l'injection, alors que la température reste toujours élevée, il est possible de prévoir l'arrivée prochaine de la défervescence ; les symptômes généraux sont dès ce moment très améliorés et les urines présentent déjà les caractères de la crise urinaire grippale. Leur quantité est augmentée et l'addition d'acide nitrique détermine la précipitation d'un culot de nitrate d'urée au fond du verre et l'apparition des anneaux colorés d'acide urique et d'indoxyle.

Lorsque la grippe a une allure grave ou bien lorsque le malade présente des complications, la défervescence n'est obtenue qu'après plusieurs injections. Les premières injections ne déterminent chacune qu'un abaissement passager de la température ; celle-ci descend de un degré à un degré et demi, puis remonte au bout d'un temps variable aux alentours de son point de départ ; enfin une dernière injection provoque la chute thermique définitive (obs. V). La température tombe soit brusquement à la normale ou même au-dessous de 37 degrés, soit progressivement par une chute en « lysis » plus ou moins rapide.

On voit cependant au cours des complications pulmonaires graves la défervescence définitive se produire parfois dès la première injection (obs. IV). Bien que ce ne soient pas là des faits très fréquents, ils montrent cependant que dans certains cas les

formes compliquées de la grippe sont susceptibles d'être très rapidement jugulées. Mais ici les ferments métalliques n'agissent que sur l'élément toxi-infectieux. Les lésions pulmonaires sont toujours décelables par la percussion et l'auscultation ; elles évoluent alors plus ou moins rapidement vers la cicatrisation en dehors de toute manifestation fébrile.

Dans les cas qui se terminent par la mort la courbe générale des températures est de moins en moins modifiée au fur et à mesure que l'issue fatale approche. La chute thermique qui fait ordinairement suite aux injections est de moins en moins considérable. Lorsque les injections ne provoquent plus de modifications appréciables, le cas doit être jugé très grave.

Le *pouls* et la *respiration* suivent la marche de la température. Ils s'accélèrent pendant l'accès fébrile qui fait suite à l'injection. Ils se régularisent ensuite pendant la défervescence et tendent vers leur fréquence normale.

La *tension artérielle* est également influencée par les ferments métalliques. La tension maxima, mesurée au Pachon, diminue dans l'heure qui suit l'injection. Elle s'abaisse de 1 à 2 et 3 divisions et d'autant plus que la réaction fébrile est plus accusée.

En même temps que la défervescence se produit la tension artérielle remonte et dépasse le niveau où elle se trouvait avant l'injection. Elle se maintient à son nouveau niveau pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. Cette élévation de la pression artérielle, à la suite des injections de ferments métalliques, dans une maladie aussi hypotensive que la grippe, compte parmi les effets favorables de cette méthode de traitement. Elle possède en outre une

valeur pronostique. En effet, dans les cas qui évoluent vers la guérison, cette élévation est pour ainsi dire constante ; au contraire dans les cas qui se terminent par la mort la pression artérielle tend souvent à s'abaisser davantage.

La *réaction urinaire* qui s'observe après les injections de ferments métalliques se caractérise par une augmentation de la quantité des urines et par des décharges d'acide urique, d'urée et d'indoxyle. Si l'on verse de l'acide nitrique dans l'urine, en le faisant couler le long des parois du verre, comme le conseillait Gubler, il se forme au-dessus de l'acide qui tombe au fond, un anneau blanc d'acide urique et immédiatement au-dessous de celui-ci une zone bleue noirâtre ou rougeâtre d'indoxyle. L'urée se précipite sous la forme de paillettes de nitrate d'urée. Ces paillettes, lorsque le taux de l'urée dans l'urine dépasse 40 grammes au litre, se rassemblent en un culot au fond du verre. Ce procédé d'analyse des urines par l'acide nitrique est un moyen suffisant et rapide d'apprécier au lit du malade l'intensité de la réaction urinaire sous l'influence des ferments métalliques. L'amélioration des symptômes généraux affecte un rapport direct avec l'intensité de la réaction urinaire. Plus celle-ci est accusée, plus la chute thermique est considérable.

En général, l'abaissement de la température se manifeste au même moment que se font les décharges d'acide urique et d'urée. Quelquefois cependant, les décharges se produisent en premier lieu de sorte que la constatation par l'acide nitrique d'une élimination considérable de cette substance possède une grande valeur pronostique : elle fait prévoir l'arrivée prochaine des phénomènes critiques.

Dans les cas qui se terminent par la mort, de même que la courbe des températures n'est pas influencée par les injections de ferments métalliques de même la réaction urinaire est nulle. Le malade reste oligurique et l'addition d'acide nitrique à l'urine montre que l'acide urique et l'indoxyle s'y trouvent en quantité extrêmement réduite ; l'on n'observe jamais la formation de cristaux de nitrate d'urée.

L'albuminurie est quelquefois rencontrée dans l'urine des grippés à la suite des injections de ferments métalliques alors même que l'urine de ces malades n'en présentait pas avant les injections. Mais la quantité d'albumine trouvée dans ces cas est toujours peu considérable et de toute façon ne subsiste pas longtemps. Quand les urines des malades sont albumineuses, la quantité d'albumine est parfois augmentée par les ferments métalliques ; mais il s'agit encore là d'un incident passager. Au contraire on observe dans quelques cas à la suite des injections de ferments métalliques une disparition de l'albumine chez des malades dont les urines eu présentaient en petite quantité avant l'application des ferments métalliques.

Le nombre des *leucocytes* et la *formule leucocytaire* sont constamment modifiés par les injections de ferments métalliques. Nous avons pratiqué la numération des globules blancs chez 19 grippés et nous avons fait un total de 68 numérations.

Une première numération était faite immédiatement avant l'injection ; une seconde, trois heures après elle. Dans 10 cas nous avons fait dans les jours suivants de nouvelles numérations à l'occasion de nouvelles injections.

Constamment le nombre des leucocytes diminue

sous l'influence des ferments métalliques. Le taux de cette diminution est en moyenne de 32 o/o, sans différence sensible entre les gripes simples et les cas graves ou compliqués dont l'évolution s'est montrée favorable ou fatale. Le taux de cette diminution peut approcher 40 o/o ; il n'a jamais été inférieur à 20 o/o.

Chez plusieurs malades nous avons eu l'occasion de refaire la numération des leucocytes quarante-huit heures après l'injection. Nous avons constaté alors que le taux des leucocytes était remonté aux alentours du niveau où il se trouvait avant l'injection et qu'il lui était même quelquefois supérieur. Ces faits nous permettent de penser que soit dans la grippe soit dans ses complications, l'organisme est capable de refaire rapidement les leucocytes détruits par les injections de ferments métalliques et que dans cette maladie l'emploi des ferments métalliques est parfaitement justifié.

Toutefois dans les broncho-pneumonies à évolution mortelle, le nombre des leucocytes tarde à se relever et marque une tendance à diminuer davantage aux approches de l'issue fatale. Ces constatations concordent avec les recherches de R. de Laire (6) qui pense que le fait de voir le nombre des leucocytes baisser progressivement longtemps après les injections, comporte un mauvais pronostic et indique un manque de réaction de l'organisme.

La diminution du nombre des leucocytes sous l'influence des ferments métalliques est due, ainsi que cela a été démontré, à une leucolyse des globules blancs. Or, bien que la leucolyse conditionne la mise en liberté des ferments hydratants et oxydo-réducteurs, l'importance de la diminution du chiffre des leucocytes à la suite des injections n'affecte pas un

rapport direct avec l'intensité de la réaction urinaire et l'amélioration des symptômes généraux. Ainsi, chez trois grippés broncho-pneumoniques qui succombèrent, nous avons observé des diminutions du nombre des leucocytes de 28, 31,5 et 35 o/o à la suite des injections de ferments métalliques et sans constater d'augmentation parallèle du taux de l'acide urique et de l'urée dans l'urine. Ces faits montrent, ainsi que le professeur A. Robin et G. Bardet l'ont établi, que la formation de l'acide urique et de l'urée n'est pas sous « la dépendance unique et absolue » de la destruction des leucocytes, mais bien des ferments leucocytaires. Si dans les trois cas que nous rapportons, la leucolyse n'a pas été génératrice d'acide urique et d'urée, c'est que les leucocytes de ces malades étaient pauvres en diastases hydratantes et oxydo-réductrices. Ces constatations montrent encore que les effets des ferments métalliques ; dépendent uniquement du dynamisme leucocytaire de l'organisme malade ; elles expliquent pourquoi ces effets ne sont ni constants ni certains. On est encore conduit à faire une autre déduction : c'est que dans la production des phénomènes chimiques d'hydrolyse et d'oxydo-réduction, le pouvoir catalytique que les ferments métalliques manifestent *in vitro* n'intervient pas *in vivo*, car s'il intervenait ces actes chimiques seraient constamment observés après les injections de ferments métalliques.

Il y a d'ailleurs tout lieu de penser que ce pouvoir catalytique est rapidement détruit au contact des électrolytes et des colloïdes du sang et des tissus. Mais dans l'intervalle de temps très court qui précède la destruction de l'état colloïdal et des propriétés diastasiques des grains métalliques, les ferments

métalliques, encore actifs, ont l'opportunité de provoquer le trouble de l'état physique du plasma sanguin, condition nécessaire de la production des phénomènes de l'hémoclasie et de son élément réactionnel leucocytaire.

Cela explique pourquoi les ferments métalliques, dont l'état colloïdal a été détruit avant l'injection par l'addition de quantités mêmes minimales de colloïdes organiques ou d'électrolytes, ne se montrent plus doués de propriétés thérapeutiques.

Aussi, bien que l'eau distillée des hydrosols métalliques soit susceptible de provoquer par elle-même un certain degré de leucolyse, lorsque la fragilité des leucocytes est accrue (ce qui existe dans la pneumonie et dans la grippe), nous ne souscrivons pas entièrement à l'opinion de J.-J. Manoukhine, N. Fiesinger et G.-A. Krolunitsk (54) qui attribuent en grande partie la leucolyse à l'eau distillée des ferments métalliques. Des traces d'électrolyte, ajoutées à une solution pure de Brédig et par conséquent considérablement insuffisante pour modifier la densité de l'eau distillée et la rendre isotonique, sont cependant suffisantes pour tuer l'activité diastasique de la préparation et lui faire perdre ses propriétés thérapeutiques (A. Robin, 53).

En conséquence, nous pensons que l'eau distillée n'a pas d'importance prépondérante dans la destruction leucocytaire contemporaine des injections de ferments métalliques.

En dehors de la leucolyse, la diminution des globules blancs après les injections de ferments métalliques peut être aussi causée par la phagocytose des grains métalliques suivie d'une fixation dans les organes profonds. Cette réaction des phagocytes

serait identique à celle observée par Siebel (55), Werigo (56) et Tchistowitch (57), après les injections de particules d'indigo et de poudre de carmin. Ces auteurs ont observé une phagocytose de ces particules indifférentes par les leucocytes qui sortent ensuite de la circulation générale dans les organes internes et surtout dans le foie (Werigo, 56).

La phagocytose des grains de ferments métalliques peut être considérée comme une réaction de défense de l'organisme vis-à-vis des corps étrangers qui l'ont envahi. Après que les phénomènes de l'hémoclasie ont été déclenchés elle s'exerce sur les grains métalliques qui ont perdu leur structure et leurs propriétés colloïdales, et qui sont devenus de véritables corps inertes comme les particules de carmin et d'indigo.

Certains auteurs (58) pensent que cette phagocytose a pour effet de dissoudre le métal, de sorte que le corps chimique qui jusque là était insoluble se mêle à la circulation générale et pourrait manifester secondairement des propriétés thérapeutiques et quelquefois spécifiques (cas de l'argent dans les pneumococcies).

La formule leucocytaire avons-nous dit, est constamment modifiée par les injections de ferments métalliques. Il résulte de l'examen de nos préparations de sang que ces modifications portent surtout sur les polynucléaires neutrophiles dont le nombre diminue parallèlement à la diminution totale du nombre des globules blancs. Ce sont les polynucléaires qui sont surtout influencés par les ferments métalliques. Leur taux qui normalement varie entre 60 et 70 o/o tombe à 45 et 40 o/o en moyenne. A ce moment ce sont les grands mononucléaires et les

macrophages qui prédominent dans le sang. Secondairement les polynucléaires reviennent à leur taux antérieur. Les résultats de nos examens concordent avec les recherches de A. Robin et P.-E. Weil (59). L'inversion de la formule leucocytaire que ces auteurs ont constatée à la suite des injections de ferments métalliques est due surtout à la leucolyse des polynucléaires neutrophiles ; elle constitue un des éléments de la crise hémoclasique.

III. — Rôle des ferments métalliques

Le rôle des ferments métalliques dans la grippe est de combattre l'élément toxi-infectieux. Ils provoquent la leucolyse et la mise en liberté des ferments leucocytaires. Ils accroissent les phénomènes chimiques d'hydratation oxydo-réductrice ; ils activent l'évolution des déchets accumulés dans l'organisme, les solubilisent, diminuent leur toxicité et favorisent leur élimination.

« Leur utilité consiste uniquement en ce qu'ils agissent comme l'organisme lui-même dans sa défense normale. Ils superposent aux réactions vitales et personnelles de celui-ci une activité parallèle qui se traduit par la disparition plus rapide des symptômes généraux corrélatifs de l'infection. »

En somme, les ferments métalliques stimulent les réactions défensives de l'organisme contre la toxi-infection. Ils jouent donc dans le traitement de la grippe un rôle des plus importants. Mais étant donné les multiples éléments qui conditionnent la gravité de cette maladie (atteinte du système nerveux, du cœur, des reins, des capsules surrénales, etc.), les

injections de ferments métalliques ne sauraient constituer un procédé unique et absolu de traitement.

On ne doit pas négliger les autres moyens thérapeutiques qui ont le pouvoir de soutenir un organe défaillant ou de combattre un symptôme important.

A l'occasion de l'étude du biochimisme de la grippe nous avons décrit le traitement physiologique de cette maladie, les indications qui doivent être remplies et qui nécessitent l'emploi de moyens capables de diminuer la désintégration organique, de soutenir l'organisme dans la lutte, de stimuler l'activité du système nerveux, d'aider l'évolution des déchets, d'obvier à leur rétention.

En dehors des médications qui remplissent ces indications principales on doit employer, le cas échéant, des médications accessoires, lorsque, du fait de la défaillance d'un organe, d'une prédominance symptomatique, se présentent des incidents susceptibles de mettre la vie du malade en danger et de diminuer l'efficacité du traitement fondamental. Ce peuvent être la toux spasmodique, la difficulté de l'expectoration, l'encombrement bronchique, la faiblesse des battements du cœur (tachy-arythmie), l'oligurie et l'albuminurie, l'adynamie, l'atteinte du foie et des capsules surrénales.

S'il est rarement besoin dans la grippe simple de recourir aux médications complémentaires, sauf quand les grands organes du malade, du fait des maladies antérieures ou des affections chroniques, sont déjà déficients et plus vulnérables, au contraire au cours des complications d'infection secondaire,

surtout pulmonaires, il est souvent nécessaire de s'adresser à elles.

A certains moments ces médications sont susceptibles de passer au premier plan vu l'urgence de combattre une insuffisance organique ou un symptôme alarmant. Mais en dehors de ces cas, le rôle des ferments métalliques dans les complications de la grippe est encore considérable par l'action stimulatrice qu'ils exercent sur les réactions défensives de l'organisme.

A titre d'exemple nous donnerons à présent cinq observations de grippe, dont deux grippes simples, une rechute et deux broncho-pneumonies grippales. Ces observations sont caractéristiques de l'action anti-infectieuse des ferments métalliques. Parmi toutes celles que nous avons recueillies dans le service de M. le professeur A. Robin, elles sont les plus complètes en ce qui concerne l'action des ferments métalliques sur quelques expressions morbides telles que : la température, le pouls, la respiration, la tension artérielle, la réaction urinaire, l'albuminurie, la crise polyurique, les modifications leucocytaires.

Il ne nous a pas semblé nécessaire de multiplier ici les exemples, ayant d'autre part l'intention de rapporter par une statistique le résultats obtenus chez 144 grippés par cette méthode de traitement.

IV. — Observations

Obs. I. — P... Etienne, vingt-deux ans, tombe brusquement malade le 7 février. Céphalée, courbature générale, douleurs lombaires et articulaires, coryza, épistaxis, fièvre.

Après une rémission légère de symptômes le 10, la fièvre se rallume, les symptômes généraux redoublent de violence, le malade entre à l'hôpital le 14 au soir sept jours après le début de la maladie. Température 39°8.

Le 15 février, le malade est courbaturé et congestionné. Langue opaline. Toux spasmodique de trachéo-bronchite. Pas de modification de la sonorité du thorax. A l'auscultation on trouve quelques sibilances. Expectorations muco-purulentes. Température 40 degrés, pouls 110, pression artérielle 12-7. Urines légèrement albumineuses. Traitement : Todd acétate. Injection intraveineuse de 5 centimètres cubes de ferments métalliques.

Avant l'injection : Globules blancs 23.700. Polynucléaires 79. Mononucléaires 19. Eosinophiles 2.

Trois heures après l'injection : Globules blancs 15.350. Polynucléaires 44. Mononucléaires 52. Eosinophiles 4.

Une demi-heure après l'injection le malade a éprouvé un frisson. La température prise d'heure en heure s'est élevée en l'espace de quatre heures de 6 dixièmes de degré. La pression artérielle une heure après l'injection s'est abaissée de 12-7 à 11-7.

Huit heures après l'injection on donne un cachet de 0 gr. 30 de pyramidon suivi à dix minutes de distance d'un cachet de 0 gr. 60 de quinine. On observe une heure après, des sueurs abondantes.

Le 16 février, amélioration considérable des symptômes généraux. Température 37°8, pouls 90. Urines 800. Traces d'albumine. Quantité abondante d'acide urique et d'indoxyle. Paillettes de nitrate d'urée.

Le 17 février, température le matin 37°2, le soir 31°1. Pouls 88. Urines 1.200. Pas d'albumine. Culot de nitrate d'urée, disques d'acide urique et d'indoxyle. La toux persiste.

Le malade entre en convalescence et sort guéri le 24 février.

Obs. II. — Mlle M..., vingt-huit ans, domestique. Malade

depuis cinq jours, entre à l'hôpital le 28 février au soir. Température 39 degrés. La maladie a débuté brusquement le 23 par un mal de gorge.

Le 29 février, céphalée, courbature générale, langue opaline, sonorité normale du thorax, quelques sibilances. Température 38°2. Pouls 22. Traitement : Todd acétate, pyramidon, quinine.

Le 1^{er} mars, mêmes symptômes généraux. Toux spasmodique, expectorations muco-purulentes. Auscultation du thorax : quelques sibilances. Température 39°8. Pouls 110. Respiration 25. Pression artérielle 12-8. Urines 600. Traitement : ferments métalliques intraveineux, pyramidon et quinine.

Avant l'injection : globules blancs 14.400. Polynucléaire 75. Mononucléaire 24. Eosinophile 1.

Trois heures après l'injection : globules blancs 9.350. Polynucléaire 49. Mononucléaire 48. Eosinophile 3. Pression artérielle 13-9. Frisson un quart d'heure après l'injection. Le soir sous l'influence du pyramidon et de la quinine des sueurs très abondantes se produisent et l'on doit changer le linge de la malade. Température 39°5.

Le 2 mars, amélioration des symptômes généraux. Température 37°6. Pouls 92. Urines 1.100. Culot abondant de nitrate d'urée. Disques d'acide urique et d'indoxyle.

Le 3 mars, température 37°2. La malade entre en convalescence et sort guérie le 10 mars.

Obs. III. — Mme S..., trente-quatre ans, enceinte de quatre mois, entre le 20 février. Malade depuis six jours. A présenté des symptômes de grippe : Début brusque de la courbature. Céphalée. Coryza. A son entrée température 38 degrés.

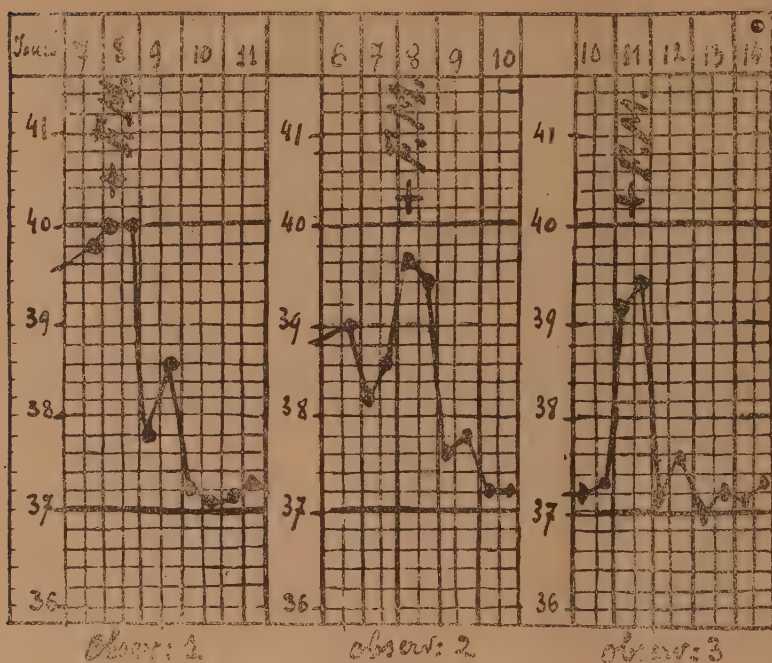
Le 21 février, courbature ; langue opaline, trachéo-bronchite, sans râle de poitrine. Température 37°8.

Le 22 février, température 37°2. Symptômes généraux améliorés. La malade entre en convalescence.

Dans la nuit du 25 au 26 : insomnie, cauchemards, léger délire.

Le 26 février, rechute confirmée. Température $39^{\circ}2$. Pouls 116. Pression artérielle 13-9. On fait une injection intra-veineuse de 5 centimètres cubes de ferments métalliques.

Avant l'injection : leucocytes 16.450. Trois heures après l'injection, 10.750 soit 33 o/o de diminution.



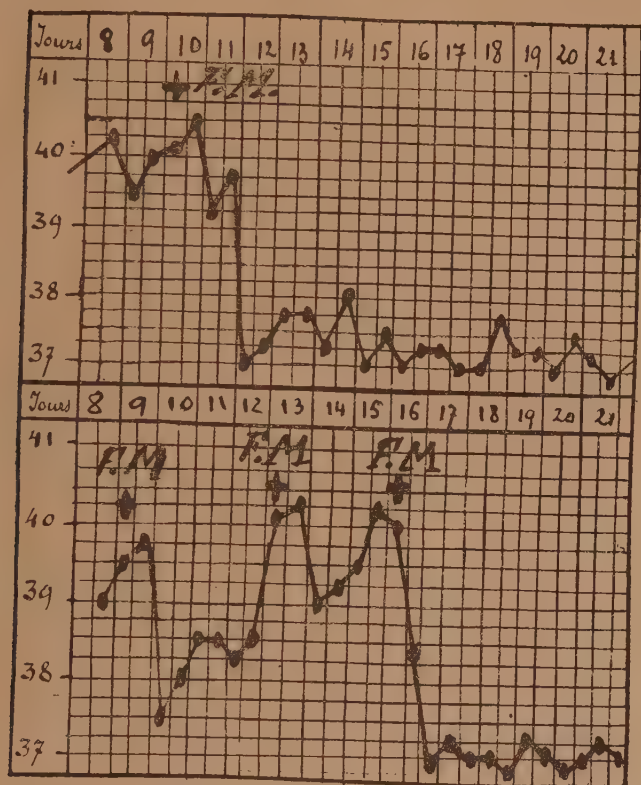
Phénomènes réactionnels légers. Congestion de la face, accélération du pouls 125. Pression artérielle 12/8, deux heures après l'injection Température le soir $39^{\circ}4$.

27 février. — Le matin, température $37^{\circ}2$. Symptômes généraux améliorés. Pouls 85. Urines 800. Urée et acide urique, pas d'albumine.

Dès ce moment, la malade entre en convalescence de nouveau et sort guérie le 4 mars.

Obs. IV. — N... Jean, dix-sept ans, tombe brusquement malade le 9 février.

13 février. — Détente passagère ; le 14, la fièvre remonte. Point de côté à droite. Epistaxis. Le malade entre à l'hôpital le 16 au soir. Température 40°2.



Observation. 4. (en haut)

Observation. 5 (en bas)

17 février. — Congestion de la face, battements des ailes du nez. On découvre deux foyers de broncho-pneumonie à la base droite ; submatité, râles sous-crépitants, souffle à la partie moyenne et en arrière. Expectoration muco-purulente. Température 39°4. Pouls 112. Respiration 33. Urines :

traces d'albumine. Traitement : quinine, Todd, huile camphrée, ventouses.

18 février. — Mêmes symptômes généraux. Mêmes signes pulmonaires. On découvre un foyer de râles sous-crépitaux à la base gauche. Température 40°1. Pouls 120. Respiration 35. Pression artérielle 12/7. Urines 500, un peu d'albumine.

On fait une injection intramusculaire de 10 centimètres cubes de ferments métalliques. On donne sept heures après le pyramidon et la quinine.

Avant l'injection : leucocytes 15.600, polynucléaires 80, mononucléaires 52, éosinophile 2.

Trois heures après l'injection : leucocytes 11.200, polynucléaires 44, mononucléaires 52, éosinophiles 4. Température 40°3. Pouls 125. Respiration 35. Pression artérielle 12/8.

19 février. — Symptômes généraux améliorés. Mêmes signes pulmonaires. Pouls 103. Respiration 28. Température 39°3. Urines 1.100. Albumine en quantité légère, importants disques d'acide urique et d'indoxyle ; paillettes de nitrate d'urée.

20 février. — Symptômes généraux très améliorés. Température 37 degrés. Pouls 85. Urines 1.300. Pas d'albumines. Culot de nitrate d'urée. Tension artérielle 15/9. Mêmes signes pulmonaires. Diminution du souffle à droite.

Dans les jours suivants la température se maintient aux environs de 37 degrés, la quantité des urines s'élève à 2.000 et 2.500. Les lésions pulmonaires évoluent vers la cicatrisation. Le malade sort guéri le 7 mars.

Obs. V. — Mme P..., quarante-deux ans, couturière. Tombe brusquement malade le 4 février. Angine, céphalée, courbature, fièvre. Après une atténuation des symptômes, le 8, la malade est reprise par la fièvre. Point de côté à droite. Ménorrhagie. Elle entre à l'hôpital le 11 au soir. Température 39 degrés.

12 février. — Langue opaline. Face congestionnée, céphalée, ménorragie, douleurs au côté droit du thorax.

Submatité à la base droite. Râles fins disséminés dans la moitié inférieure du poumon. Expectoration muco-purulente. Température 39°5. Pouls 105. Respiration 28. Pression artérielle 11/8.

Traitement. — Todd acétate, ventouses, injection intraveineuse de 5 centimètres cubes de ferments métalliques. Sept heures après pyramidon et quinine.

Avant l'injection : leucocytes 13.100, polynucléaires 78, mononucléaires 43, éosinophile 1.

Trois heures après l'injection : leucocytes 7.250. polynucléaires, 53, mononucléaires 43, éosinophile 4.

13 février. — Les symptômes généraux sont améliorés. L'auscultation révèle les mêmes signes pulmonaires. Température le matin 37°6. Urines 600. Pas d'albumine. Disques d'acide urique et d'indoxyle. Quelques paillettes de nitrate d'urée.

16 février. — Dans le courant de la nuit la malade a présenté de l'agitation et du délire. Le matin elle est abattue et souffre de son côté droit. Matité de la base droite, foyer de broncho-pneumonie, souffle à la partie moyenne du poumon.

Traitement. — Injection intra-musculaire de 10 centimètres cubes de ferments métalliques, pyramidon et quinine, ventouses scarifiées.

Avant l'injection : leucocytes 12.300, trois heures après l'injection 8.750.

17 février. — Mêmes signes pulmonaires à droite. Râles sous-crépitants base gauche, expectorations rouillées. Raie blanche de Sergent. Température 39 degrés. Pouls 110. Respiration 30. Urines 600, un peu d'albumine, disques d'acide urique et d'indoxyle.

Traitement. — Huile camphrée, adrénaline. Todd, quinine. ventouses.

18 février. — Etat stationnaire. Température 39°5. Pouls 128. Difficulté de l'expectoration. On ajoute au traitement

2 grammes d'oxyde blanc d'antimoine et V gouttes de digitale.

19 février. — Température 40°1. Pouls 125. Respiration 34. Tension artérielle 11/7. Aucune détente extérieure ne se produisant on fait une injection intramusculaire de ferments métalliques, 10 centimètres cubes.

Nombre des leucocytes avant l'injection 15.200; trois heures après 10.300. Le soir on donne 0 gr. 30 de pyramydon, dix minutes après 0 gr. 60 de bichlorure de quinine. Température 38°4.

21 février. — Température 37 degrés. Pouls 95. Respiration 24, langue humide. Les râles pulmonaires sont réduits; le souffle à droite est moins aigu. Expectoration muco-purulente. Urines 800, pas d'albumine, culot très apparent de nitrate d'urée.

A partir de ce moment la malade reste dans l'apyrexie; les lésions pulmonaires évoluent progressivement vers la cicatrisation, la malade sort de l'hôpital le 5 mars.

V. — Résultats statistiques

Les résultats statistiques du traitement de la grippe par les ferments métalliques plaident en faveur de l'efficacité de ce mode de traitement. Nous présentons ici la statistique de la salle Gubler où 144 femmes ont été soignées du 15 novembre 1919 au 20 avril 1920. Parmi ces malades, 101 ont reçu des injections de ferments métalliques, soit plus des deux tiers. Il y a eu en tout 130 guérisons et 14 décès, soit une mortalité de 9,7 0/0. Cette mortalité est une des plus faibles que nous connaissons; elle est très faible si l'on considère que des deux sexes, le sexe féminin a le triste privilège de présenter les formes les plus graves de la grippe et les accidents pulmonaires les

plus inquiétants (congestion, hépatisation, broncho-pneumonie) (E. Apert 60 et J. Comby, 61).

Il faut encore considérer que la plupart de ces malades étaient sérieusement atteintes et n'ont été traitées qu'à une période avancée de leur maladie.

L'efficacité des ferments métalliques est remarquable dans les grippez simples et les rechutes. La défervescence est obtenue le plus souvent dès la première injection. En faisant tourner court l'infection grippale, les ferments métalliques paraissent jouer un rôle très important en réduisant la fréquence des infections secondaires. Presque toutes les malades, qui sont entrées avec des accidents de grippe simple, ont vu évoluer leur maladie sans présenter de complication infectieuse. La plupart des malades atteintes de broncho-pneumonie grippale étaient entrées dans le service en pleine poussée de complication pulmonaire. Etant donné la faible résistance qu'opposent habituellement les grippés aux microbes d'infection secondaire et l'extrême facilité de la contamination dans les milieux hospitaliers, il est logique de penser en présence de ces faits, que les ferments métalliques créent au cours de l'infection grippale un état de plus grande résistance de l'organisme et diminuent ainsi sa prédisposition à la surinfection.

Dans les complications pulmonaires l'efficacité des ferments métalliques est moins grande; elle est cependant incontestable. Sur un total de 53 complications pulmonaires, dont 37 broncho-pneumonies et 16 congestions, il n'y eut que 6 décès, soit une mortalité globale de 11,5 0/0. Il n'y eut aucun décès parmi les malades atteintes de congestion pulmonaire. La mortalité parmi les broncho-pneumoniques a été de 16,2 0/0.

Les otites ont été favorablement influencées par les ferments métalliques. Cette complication très fréquente et très grave, au cours de la pandémie de 1889-1890, a été rare pendant la dernière épidémie. Les deux cas que nous avons observés ont guéri à la suite d'une paracenthèse précoce du tympan et des injections de ferments métalliques.

Les injections de ferments métalliques modifient la gravité de la grippe chez les femmes enceintes. Sur 11 cas traités dans le service, il y eut 3 décès, soit une mortalité de 27,3 o/o. Le pronostic de cette maladie, pendant la gestation, reste donc toujours grave. Il s'agissait de femmes enceintes de trois à six mois. Parmi les 8 cas qui guérirent il y eut deux avortements.

	Guérisons	Décès	Ont reçu les F. M.
Sans complication.	57	0	25
Broncho-pneumonie	31	6	37
Congestion pulmonaire.	16	0	16
Pleurésie	6	0	6
Granulie	0	1	1
Forme intestinale	7	0	4
Accidents méningés	1	1	2
Troubles nerveux	1	0	0
Myocardite	0	1	0
Parotidite.	1	1	2
Otite	2	0	2
Forme infectieuse	0	1	1
Femmes enceintes	8	3	5
	<u>130</u>	<u>14</u>	<u>101</u>

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les conclusions de notre thèse peuvent être divisées en trois parties qui ont trait : 1° à la grippe et à son traitement ; 2° au biochimisme de la grippe et aux indications thérapeutiques qui en dérivent ; 3° aux effets et au rôle des ferments métalliques dans la grippe.

1° Conclusions relatives à la grippe et à son traitement

a) La grippe, maladie contagieuse, épidémique, causée probablement par un virus filtrant, est le plus souvent peu redoutable par elle-même. Elle le devient par les complications qu'elle entraîne souvent à sa suite. Elle produit dans l'organisme un état de moindre résistance qui le prédispose à la surinfection principale source des complications graves ;

b) Contre la grippe elle-même il n'existe aucune médication étiologique et pathogénique. La sérothérapie contre les germes d'infection secondaire donne des résultats inconstants ; son emploi à titre préventif est tout au plus justifié. Le traitement de la grippe est surtout symptomatique ; il s'inspire des formes et des accidents observés ; il se réduit à la médication des symptômes dominants.

2° Conclusions relatives au biochimisme de la grippe et aux indications thérapeutiques qui en dérivent.

a) L'étude des échanges montre qu'il se produit dans l'organisme pendant la période d'état une augmentation de la désintégration organique, une évolution incomplète et une rétention des éléments désintégrés ; qu'il se produit pendant la défervescence, ou immédiatement avant elle, des décharges d'acide urique et d'urée, une augmentation du coefficient d'utilisation azotée, sans augmentation parallèle des actes de la respiration.

b) La crise grippale spontanée est conditionnée par une augmentation des actes d'hydratation oxydo-réductrice, ceux-ci traduisent l'effort naturel de la défense organique contre la toxi-infection. Ils ont pour effet d'activer l'évolution des déchets azotés, de les solubiliser, de diminuer leur toxicité et de permettre leur élimination.

c) La production de ces actes chimiques revient aux diastases leucocytaires. Une hyperleucocytose précritique accompagnée d'un état prononcé de fragilité des polynucléaires neutrophiles a pour effet de mettre en liberté une grande quantité de ferments hydratants et oxydo-réducteurs ;

d) Les indications thérapeutiques peuvent être systématisées en quatre termes : 1° Diminuer la désintégration organique ; 2° Aider à l'évolution des éléments désintégrés ; 3° Mobiliser les ferments des globules blancs ; 4° Obvier à la rétention des résidus des éléments désintégrés.

3^o Conclusions relatives aux effets et au rôle des ferments métalliques de la grippe

a) Les injections de ferments métalliques au cours de la grippe provoquent une leucocytolyse des polynucléaires neutrophiles et déclenchent contre les déchets toxiques azotés accumulés dans l'organisme une action fermentative brutale des diastases leucocytaires hydratantes et oxyo-réductrices. Une réaction urinaire traduit l'ensemble de ces effets ;

b) Les ferments métalliques remplissent les principales indications thérapeutiques qui dérivent du biochimisme de la grippe, ils reproduisent les caractères de la crise grippale spontanée. Ils agissent dans le même sens que la défense naturelle organique. Ils sont un moyen d'en stimuler les réactions quand elles sont insuffisantes et de les provoquer lorsqu'elles tardent à s'exercer ;

c) Les ferments métalliques, dans la grippe, agissent sur l'élément toxi-infectieux. Parmi toutes les médications nécessitées, ils sont l'élément de base de traitement.

d) Ils favorisent la marche normale de la maladie, hâtent son évolution, diminuent la fréquence et la gravité des complications.

Vu : le Président de la thèse,

A. ROBIN

Vu le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL



BIBLIOGRAPHIE

1. ROBIN (A.) et BARDET (G.). — Action des métaux à l'état colloïdal et des oxydases artificielles sur l'évolution des maladies infectieuses (*Compte rendus hebdom. des séances de l'Ac. des Sciences*, 21 mars 1904, t. CXXXVIII, p. 783).
2. — Les ferments métalliques en thérapeutique. Considérations biologiques (*Revue scientifique*, 11 février 1905, n° 6, 5^e série, t. III, p. 161-166).
4. ROBIN (A.) et WEIL (E.). — Action des ferments métalliques sur la production de l'azote total, de l'urée, de l'acide urique et leucolyse (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, 18 juillet 1905 ; *Bulletin général de thérapeutique*, 23 août 1905, p. 256-260 ; *La Presse médicale*, 1905, n° 13, p. 455).
4. ROBIN (A.). — Le traitement de la pneumonie (*Bulletin de l'Acad. de Médecine*, 4 décembre 1906, p. 487-512).
5. — Les ferments métalliques et leur emploi en thérapeutique. Paris, 1907.
6. LAIRE. — Variation de la formule hématique sous l'action des ferments métalliques. Thèse de Paris, 1905-1906, n° 322.
7. HORBACZEWSKI. — *Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften*. Wien., 1891, vol. C, p. 78 ; *Monatshefte Chemie*, 1892, vol. XII, p. 221).
8. GAUTIER (A.). — Leçons de chimie biologique normale et pathologique, 1897).
9. PORTIER. — Les oxydases dans la série animale. Paris, 1897.
10. MULLER (ED.) UND JOCHMANN (GEORG.). — *Münch. med. Wochenschrift*, n° 29, 17 juillet 1906).
11. — *Münch. med. Wochenschrift*, n° 31, 31 juillet 1906).
12. FIESSINGER (N.) et MARIE (P.-L.). — Le ferment protéolytique des leucocytes dans les exsudats des séreuses (*Soc. Méd. des Hôpit.*, 28 mai 1909).
13. — Le ferment protéolytique des leucocytes. Application à la pathologie générale (*Journ. de Physiol. et de Pathologie gén.*, 1^{er} mémoire, juillet 1909).
15. — Réaction oxydante des leucocytes (*C. R. Soc. de Biologie*, 23 décembre 1911, t. LXXI).

14. FIESSINGER (N.) et ROUDOWSKA (L.). — Réaction microchimique des leucocytes à la benzidine (*C. R. Soc. de Biologie*, 6 juillet 1912).
16. — Etude des protéases leucocytaires à l'aide de la technique de dialyse (*C. R. Soc. de Biologie*, 6 juillet 1912).
17. ROBIN (A.). — Les ferments métalliques et leur emploi en thérapeutique. Paris, 1907, p. 81.
18. MANOUKHINE (J.-J.), FIESSINGER (N.) et KROLUNITSKY (G.-A.). — Action des ferments métalliques sur les variations quantitatives des globules blancs et sur les leucocytolysines du sang (*Revue de médecine*, n° 7, 10 juillet 1912).
19. ABRAMI (P.) et SEVENET (G.). — Pathogénie de l'accès palustre. La crise hémoclasique initiale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 23 mai 1919).
20. WIDAL (F.), ABRAMI (P.), BRISSAUD (Et.) et JOLTRAIN (Ed.). — Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 13 février 1914).
21. — L'auto-anaphylaxie sérique (*Congrès de médecine interne*. Paris, 1912).
22. — A propos de l'utilisation thérapeutique des chocs anaphylactiques (*Soc. Méd. des Hôp.*, 12 juin 1914, p. 1085).
23. WIDAL (F.), LERMOYEZ, ABRAMI (P.), BRISSAUD (Et.) et JOLTRAIN (Ed.). — Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale (*Presse médicale*, 11 juillet 1914).
24. — Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 13 février 1914, p. 256).
25. NOLF. — Les injections intraveineuses de peptone dans les maladies infectieuses (*Presse Médicale*, 24 février 1919, p. 95).
26. FIESSINGER (N.). — Les injections intraveineuses (*Journal des Praticiens*, 8 novembre 1919.)
27. ROBIN (A.). — Les ferments métalliques et leur emploi en thérapeutique. Paris 1907, p. 94.
28. EPIFANOFF. — De l'action des injections hypodermiques de spermine et de mnsc sur la morphologie du sang des malades et des bien-portants (*Dissertation*, Saint-Petersbourg, 1896).
29. DUNGER. — Das Verhalten der Leucocyten bei intravenösen Collargolinjektionen und seine klinische Bedeutung (*Deutsches Archiv. für klinische Medizin*, 1907, vol. XCI, p. 428).
30. HISS and ZINNSER. — The anti-infections Power of Leucocytic Association (*The Journal of the American Medical Association*, 1918, vol. LI, n° 24, p. 2062).
31. ZIMNISTKY (S.-S.). — Sur la question du traitement sérique de

- la pneumonie (*Rapport au 2^e Congrès des thérapeutes russes*, Saint-Pétersbourg, 1911, *Compte rendu*, Roussky Vratch, 1911, n° 15, p. 705).
32. RIGHI. — L'immunità al tetano in conigli smilzati (*La Riforma medica*, 1894, p. 327, vol. IX).
- WEISBECKER. — Die Serumtherapie gegen Pneumonie (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 1898, n° 7 et 8, p. 202).
33. ELFSTROM et GRAFSTROM. — The Ilated-Blood Treatment in Connection with Croupous Pneumonia (*The New-York Medical Journal*, vol. LXTIII, p. 555).
34. SEIBERT. — Kampher und Pneumokokken (*Münchener medizinischer Wochenschrift*, 7 sept. 1909, n° 36, p. 1834).
35. IVERSEN. — Le traitement de la pneumonie par les doses massives de camphre (*Roussky Vratch*, 1612, n° 2, p. 46).
36. WIDAL (F.) ABRAMI (P.) et BRISSAUD (Et.). — L'auto-anaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 24 déc. 1913).
37. DUFOUR et CROW. — Utilisation thérapeutique du choc anaphylactique dans un cas de purpura hémorragique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 29 mai 1914).
38. ROBIN (A.). — Les ferments métalliques et leur emploi en thérapeutique. Paris, 1907, p. 234.
39. LESNÉ (E.) RRODIN (P.) et SAINT-GIRONS (Fr.). — Effets des injections intraveineuses de plasma sanguin au cours de la grippe et de quelques autres états pathologiques (*Presse Méd.*, 7 avril 1919, p. 181).
40. THIROLOIX. — Traitement de la grippe (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 octobre 1918, p. 898).
- CASSAN. — Thèse Paris, 1919 (*Gazette des Hôp.*, 1919, p. 1069-1101).
41. LœPER et GROSDIDIER. — A propos du traitement de la grippe. urotropine et bleu de méthylène (*Soc. Méd. des Hôp.*, 15 nov. 1918).
- MICHEL (H.). — La formine en injections intraveineuses dans la grippe (*Presse Médicale*, 10 mars 1919, p. 126).
42. AUDAIN (G.) et MASMONTÉIL. — Traitement des septicémies par les injections intraveineuses massives de sérum sucré isotonique (*Presse Médicale*, 8 nov. 1917).
43. COWIE (D.-M.) AND BEAVEN (P.-W). — *Journal of Americ. Med Association*, 19 avril 1919.
44. BRUHL (I.) et FRANCK (M.). — Traitement des formes graves de la grippe par le novarsénobenzol (voie endoveineuse et voie gastrique) (*Soc. Méd. des Hôp.*, 20 déc. 1918).
45. LAUMONIER (J.). — La médication leucogène (*Gazette des Hôp.*, 10 mai 1919).
46. ROBIN (A.). — Les métaux colloïdaux (ferments métalliques) sont contre-indiqués dans le traitement de la fièvre ty-

- phoïde, leur indication à propos de quelques incidents de la maladie (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 29 déc. 1914, p. 437).
47. TEISSIER (J.). — La grippe (*Paris Médical*), 24 janv. 1920, p. 70).
48. NICOLLE (CH.) et LEBAILLY. — Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe (*C. R. Académ. Sc.*, 21 oct. 1918, p. 607-610).
49. GIBSON, BOWMAN et CONNOR (J.). — A filtrate virus as the cause of the early state of the present epidemic of influenza (*British Medic. Journal*, 1918).
50. LOEPER et FUMOUEZ. — Les injections intraveineuses d'huile camphrée dans les formes asphyxiques de la grippe (*Soc. Méd. des Hôp.*, 15 nov. 1918, p. 1070).
51. LION (G.) et CRETIN (A.). — Les globules blancs dans la grippe (*Soc. Méd. des Hôp.*, 31 janv. 1919, p. 52).
52. AULD (A.-G.). — Pyrogénic Thérapy (*The British Medic. Journal*, 1918, n° 2981, pp. 165-196).
53. ROBIN (A.). — Les ferments métalliques et leur application thérapeutique, pp. 32-34.
54. MANOUKHINE, (J.-J.) et FIESSINGER (N.) KROLUNITSKY (G.-A.). — *Revue de Médecine*, n° 7, 10 juillet 1912, p. 520.
55. SIEBEL. — Ueber des Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn (*Virchow's Archiv*, 1886, vol. CIV, p. 514).
56. WERIGO. — Les globules blancs comme protecteurs du sang (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, vol. VI, p. 478).
57. TCHISTOWITCH (N.). — *Bolnitschnaja Gazeta Botkina*, 1895 n° 25-28, p. 537.
58. LAUMONIER. — La colloïdothérapie, p. 260.
59. ROBIN (A.) et WEIL (P.-E.). — Action des ferments métalliques sur les éléments figurés du sang (*Bull. Ac. de Méd.*, juillet 1905).
60. APERT (E.). — La considération du sexe dans les maladies infantiles (*Soc. Méd. des Hôp.*, 5 mars 1920, p. 331).
61. COMBY (J.). — Importance du facteur sexe dans certaines maladies infectieuses (*Soc. Méd. des Hôp.*, 12 mars 1920, p. 353).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Du Mécanisme de l'action des ferments métalliques sur l'évolution des maladies infectieuses</i>	12
CHAPITRE II. — <i>La Grippe et son traitement</i>	28
I. — Caractères de l'infection grippale.....	28
II. — Insuffisance des méthodes actuelles du traitement de la grippe.....	35
CHAPITRE III. — <i>Le biochimisme de la grippe. Les indications thérapeutiques. Le traitement physiologique de la grippe</i>	40
I. — Les échanges dans la grippe. Les conditions de la crise grippale spontanée.....	40
II. — Physiologie pathologique de la grippe. Indications thérapeutiques.....	48
CHAPITRE IV. — <i>Le traitement de la grippe par les ferments métalliques</i>	48
I. — Les Injections de ferments métalliques reproduisent les caractères de la crise grippale spontanée. Technique de l'application. Inocuité du traitement... ..	53
II. — Action des injections de ferments métalliques sur la température, le pouls, la tension artérielle, la réaction urinaire, les leucocytes, au cours de la grippe.....	63
III. — Rôle des ferments métalliques.....	65
IV. — Observations.....	65
V. — Résultats statistiques.....	72
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	79

